Behring,

Die

Blutserumtherapie.

II.

3.—

12.L.2.

C. T. Withington

Berlin Mar., 1893

Das

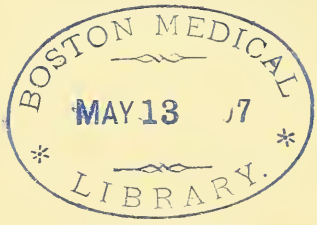
Tetanusheilserum

und seine Anwendung auf

tetanuskranke Menschen.

Leipzig.
Verlag von Georg Thieme.
1892.

6035



VORWORT.

Von den specifischen Heilmitteln für Infectionskrankheiten, deren Herstellung ich mir angelegen sein lasse, hat gegenwärtig das Tetanusheilserum eine solche Beschaffenheit erlangt, dass damit nicht blos kleinere tetanuskranke Laboratoriumsthiere, sondern auch grosse Thiere, wie Schafe und Pferde geheilt werden können.

Die Versuche an Schafen, welche ich zum Beweise hierfür in der vorliegenden vierten Arbeit mittheile, sind an Thieren angestellt, welche sich in meinem Privatbesitz befinden; die Versuche an Pferden sind in der thierärztlichen Hochschule mit den vom landwirthschaftlichen Ministerium hierfür zur Verfügung gestellten Mitteln ausgeführt.

Für die Zukunft haben Herr Prof. Schütz und *ich* eine derartige Arbeitstheilung vereinbart, dass der erstere die Tetanusheilversuche an *Thieren*, insbesondere an Pferden, sammeln und publiciren

wird, während ich mich auf die Heilversuche am *Menschen* beschränke.

Die experimentellen Vorarbeiten betrachten wir nunmehr als im Wesentlichen abgeschlossen.

Die ersten drei Arbeiten in dieser Publication sollen dazu dienen, um denjenigen Aerzten, welche mit meinem Tetanusheilserum tetanuskranke Menschen behandeln, Anhaltspunkte für die Beurtheilung der Eigenart meines Heilverfahrens, für die zweckmässige Applicationsweise und Dosirung des Heilserums und für die Würdigung der Leistungen desselben im Einzelfalle zu geben.

Berlin, im October 1892.

Behring.

INHALT.

Seite

I. Das Tetanusheilserum und die Bestimmung seines Heilwerthes von Stabsarzt Dr. Behring 7

II. Ueber die Verschiedenheit der Blutserumtherapie von anderen Heilmethoden und über die Verwendung des Tetanusheilserums zur Behandlung des Wundstarrkrampfs beim Menschen von Stabsarzt Dr. Behring 26

III. Ein mit Tetanusheilserum behandelter Fall von Wundstarrkrampf nebst kritischen Bemerkungen über die Blutserumtherapie von Dr. Rotter 84

IV. Ueber Heilwirkungen des Tetanusheilserums bei tetanuskranken Schafen und Pferden von Stabsarzt Dr. Behring und Thierarzt Casper 103

Digitized by the Internet Archive
in 2011 with funding from
Open Knowledge Commons and Harvard Medical School

http://www.archive.org/details/dastetanusheilse00behr

BOSTON MEDICAL
MAY 13 1907
LIBRARY.

I.

Das Tetanusheilserum und die Bestimmung seines Heilwerthes

von

Stabsarzt Dr. Behring.

In Gemeinschaft mit mehreren meiner Mitarbeiter habe ich im Laufe des letzten Jahres zahlreiche Versuche an Laboratoriumsthieren (Mäusen, Meerschweinen, Kaninchen) angestellt, um den Heilwerth einer Reihe von Serumarten zu bestimmen, die aus dem Blute von tetanusimmun gemachten Pferden, Schafen und Kaninchen gewonnen sind.

Bei diesen Versuchen hat sich bisher nichts ergeben, was dafür spräche, dass es qualitativ verschiedene Tetanusheilkörper giebt; weder die Abstammung aus dem Blute verschiedener Thiere, noch der Umstand, dass der Grad der Tetanus-Immunität bei den blutliefernden Thieren ein sehr verschiedener war, hatte einen nachweisbaren Einfluss auf die specifischen Eigenschaften und Fähigkeiten der im Tetanusheilserum enthaltenen immunisirenden und heilenden Substanz erkennen lassen.

Bis auf Weiteres muss ich danach die Annahme vertreten, dass die Tetanus-Heilsubstanz, wo sie auch herstamme, und durch welche Immunisirungsmethode sie im Thierkörper entstanden sein mag, qualitativ identisch ist.

Der volle Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme wird freilich erst erbracht werden können, wenn die Heilsubstanz von den übrigen Bestandtheilen des Blutes, in welchem sie enthalten ist, befreit und in möglichst reinem Zustande dargestellt sein wird.

Inzwischen aber ist schon eine grosse Zahl von Thatsachen von mir und von meinen Mitarbeitern gesammelt worden, die mit der Hypothese einer qualitativen Verschiedenheit der Heilkörper, je nachdem sie aus dem Blute von Thieren genommen werden, die verschiedenen Species angehören, ganz unverträglich sind.

Des Weiteren hat sich bei diesen Untersuchungen ergeben, dass die Tetanus-Heilsubstanz ausschliesslich im Blute tetanusimmunisirter Thiere zu finden, und dass sie von einer grossen Dauerhaftigkeit ist.

H. Buchner hat in mehreren seiner Publicationen die Behauptung aufgestellt, dass die specifische Eigenschaft der Heilsubstanz, welche in ihrer antitoxischen Wirkung besteht, so labil ist, dass sie schon durch Verdünnung mit destillirtem Wasser, durch Vermischen mit fremden Serumarten, durch $^1/_2$ stündiges Erhitzen auf 55° C. u. s. w. verloren geht.

Es lässt sich nicht erkennen, auf welche Versuche diese Behauptungen sich stützen; unter allen Umständen aber muss ich die Erklärung abgeben, dass diese Behauptungen der Wirklichkeit nicht entsprechen, dass vielmehr alle eben genannten Eingriffe von der Tetanusheilsubstanz sehr gut vertragen werden.

Ferner sagt Buchner (in seiner Publication »Die keimtödtende, die globulicide und die antitoxische Wirkung des Blutserums«, Münch. med. Wochenschrift No. 8 1892): »Die Theorie verlangt, dass auch das Serum *normaler* Thiere, wie es eine keimtödtende und globulicide Wirkung besitzt, wenn auch in sehr verschiedenem Grade, eine antitoxische, d. h. eine giftzerstörende Action auf die Toxalbumine von Bakterien zu üben befähigt sei. Unsere Erfahrungen über diese hochinteressante Frage sind noch gering, weil erst in jüngster Zeit mit dahin zielenden Versuchen begonnen wurde. Aber das *Eine* wenigstens kann vorläufig constatirt werden, dass eine derartige Wirkung in der That existirt« u. s. w.

Ich muss auch diese Behauptung als unbewiesen und im Widerspruch mit den bis jetzt eruirten Versuchsergebnissen stehend bezeichnen, wenn Buchner damit meint, dass das Tetanus-Antitoxin oder irgend ein anderes Antitoxin, welches im Blute immunisirter Thiere nachgewiesen worden ist, schon *vor* der künstlichen Immunisirung darin vorhanden war.

Was Buchner's »*Theorie* verlangt«, darüber will ich nicht rechten. Aber das darf *ich,* als Urheber der Lehre von den Blutantitoxinen, wohl verlangen, dass für solche weittragenden Behauptungen, wie sie von Buchner im Widerspruch zu meinen Angaben immer wieder vorgetragen werden, irgend welche Beweise beigebracht werden. Bis jetzt habe ich dieselben durchaus vermisst.

Dass es ausser der Tetanusheilsubstanz auch noch andere chemische Körper giebt, die das Tetanusgift unschädlich machen, so z. B. das Jodtrichlorid, Säuren, Alkalien u. s. w., wissen wir schon seit längerer Zeit.

Dass im Organismus in zellenreichen Organen derartige Körper vorhanden sind, ist neuerdings von Brieger behauptet worden, ohne dass ich die bisher dafür beigebrachten Beweise als ganz einwandsfrei ansehen kann. Dass endlich im zellenfreien Blutserum normaler Thiere Tetanusantitoxine, oder andere bakteriengiftfeindliche Substanzen sich vorfinden, halte ich nicht für ganz unmöglich; ich selbst habe dieselben aber bisher vergeblich gesucht.

Sollte aber später einmal Jemand glücklicher darin sein und auch im zellenfreien Serum nicht immunisirter Thiere Antitoxine nachweisen, dann ist es doch noch ein sehr weiter Schritt bis zu der weiteren Behauptung, dass dieselben identisch sind mit derjenigen Substanz, mit welcher wir den Tetanus

von Thieren und Menschen verhüten und heilen können.

Wenn Buchner am Schlusse seiner oben citirten Abhandlung die Hoffnung ausspricht, dass es die zukünftige Bestimmung der bakteriologischen Laboratorien sein werde »sich in erfolgreiche Bereitungsstätten für physiologische Heilstoffe umzuwandeln«, so wird man ja diese Hoffnung gern theilen; aber ich glaube nicht, dass das Hineintragen unbegründeter Speculation in die experimentelle Arbeit der Erfüllung dieser Hoffnung förderlich sein kann.

In das Gebiet der Speculation gehört bis jetzt auch alles das, was über die *Eiweissnatur* der Antitoxine behauptet worden ist. Die für die Eiweissnatur ins Feld geführten Argumente lassen sich im Wesentlichen auf die Thatsache zurückführen, dass Globuline und Albumine nach ihrer Ausfällung aus dem Heilserum noch antitoxische, bezw. immunisirende und heilende Wirkung besitzen; aber es ist doch nicht angängig, darauf hin ohne Weiteres die Heilkörper mit den Albuminen oder Globulinen für identisch zu erklären; sie können ja bei der Fällung mitgerissen worden sein, sie können möglicherweise auch manche Reactionen und Eigenschaften mit den Eiweisskörpern gemein haben, und es ist möglich, dass dahin auch die Eigenschaft gehört, in starkem Alkohol und in manchen Salzmischungen nicht löslich zu sein.

Wenn wir aber das Gebiet der Möglichkeiten

verlassen und uns auf den Boden der Thatsachen stellen, so muss zunächst constatirt werden, dass wir von der Tetanusheilsubstanz, abgesehen von ihrer specifischen Wirkung auf das Tetanusgift im lebenden Organismus, keine einzige *positive* Eigenschaft kennen; *um die Tetanusheilsubstanz nachzuweisen, besitzen wir daher kein anderes Reagens, als den lebenden Organismus tetanusinficirter Thiere; alles was sonst bis jetzt zur Charakterisirung der Tetanusheilsubstanz von mir und* Tizzoni *mitgetheilt worden ist, sind negative Kriterien, und zwar solche, die einer grossen Zahl verschiedenartiger Körper zukommen, welche nichts mit Eiweisssubstanzen zu thun haben.*

Ich halte aber gegenwärtig auch die Frage, ob Eiweisskörper oder nicht, für ziemlich gleichgiltig. Dieselbe hatte solange ein erheblicheres Interesse, als mit der Erklärung, dass die Antitoxine Eiweisskörper seien, gleichzeitig denselben eine Reihe gut charakterisirter Eigenschaften vindicirt wurden, deren Gesammtheit nach Buchner einer Gruppe von Körpern zukommt, die er als *Alexine* bezeichnet. Das sind nach Buchner »halblebende« Dinge, obwohl sie in Flüssigkeiten gelöst zu unserer Beobachtung kommen; als solche sind sie durch dieselben Agentien zerstörbar, wie belebte celluläre Elemente; insbesondere gehört zu den wesentlichsten Eigenschaften der Alexine die, dass sie durch Temperaturen, bei welchen das Leben organisirter Wesen aufhört, gleichfalls unwirksam werden.

Ein weiteres wichtiges Kriterium dierer Alexine ist dann ihre Empfindlichkeit gegen die sie umgebenden Medien; nicht blos sind Substanzen, die auf belebte Organismen giftig einwirken, auch den Alexinen schädlich; es machen die Alexine vielmehr auch noch gewisse Ansprüche an die sie umgebende Flüssigkeit; sie bedürfen zu ihrer Action eines gewissen Salzgehaltes, und zwar erweist sich als beste Salzlösung diejenige, welche man als »physiologische« bezeichnet, und die auch zur Erhaltung des Lebens organisirter Elemente sich am vortheilhaftesten erweist. Destillirtes Wasser ist gewissermassen ein Gift für die Alexine; physiologische Salzlösung aber ein Nahrungsmittel.

Dass nun die Tetanusheilsubstanz zu dieser so charakterisirten Gruppe der Alexine — wenn es überhaupt solche giebt — *nicht* gehört, das ist jetzt wohl ganz sicher. Eine Substanz, wie die im Tetanusheilserum enthaltene immunitätverleihende, welche in 1 pCt. Carbolsäurelösung wochenlang, in $^1/_2$ pCt. Carbolsäurelösung jahrelang ihre specifischen Eigenschaften behält, die ferner Alkoholfällung ohne Schaden mitmacht, die bei millionenfacher Verdünnung mit destillirtem Wasser keine qualitative Veränderung ihrer Eigenschaften bemerken lässt, die Temperaturen bis über 80° verträgt, und die sogar in faulendem Serum noch erhalten bleibt, hat unter keinen Umständen irgend etwas mit den Buchner'schen Eiweisskörpern zu thun. Ich würde nicht

sehr überrascht sein, wenn sich später zeigen sollte, dass die Tetanusheilsubstanz zu den Eiweissstoffen des Blutes, aus welchem sie gewonnen wird, in näherer oder in entfernterer Beziehung steht; in Anbetracht des Umstandes, dass sie nur durch Auslösung ganz specifischer Reactionen im Blute eigenartig vorbehandelter Individuen entsteht, ist das sogar sehr wahrscheinlich. Welcher Art dann aber diese Beziehungen sind, das kann nur auf experimentellem Wege eruirt werden, und die experimentelle Arbeit über die chemische Zusammensetzung und Classificirung kann meines Erachtens erst beginnen, wenn wir die Heilsubstanz in *reinem* Zustande vor uns haben.

Das ist bis jetzt noch nicht der Fall.

Wenn Tizzoni meint, dass er in seinem Globulinpulver das reine Antitoxin in Händen habe, so lässt sich diese Meinung schon durch folgende Ueberlegung als irrig erweisen.

Die Tetanusheilsubstanz in *reinem* Zustande muss selbstverständlich viel wirksamer sein, als jede Auflösung derselben.

Nun ist mein Tetanusheilserum mit einem Gehalt von Wasser und anderen antitoxisch unwirksamen Bestandtheilen ausserordentlich viel leistungsfähiger, wie ich glaube mindestens 1000 mal mehr, als das Tizzoni'sche Pulver; und ich habe gegründete Aussicht, die Leistungsfähigkeit noch immer weiter zu

steigern; wie kann da das Globulinpulver die reine Heilsubstanz sein?

Nach alledem betrachte ich es vorläufig noch immer als unsere wichtigste Aufgabe, diejenigen Arbeiten fortzusetzen, welche ich von vornherein im Auge gehabt habe, als meine Studien das Vorhandensein specifisch heilender Agentien im Blute immunisirter Thiere ergaben: *Die Steigerung der heilenden Fähigkeiten des Tetanusheilserums und anderer Heilserumarten bis zu dem Grade, dass dieselben auch für den kranken Menschen nutzbar gemacht werden können.*

Die experimentellen Vorarbeiten, die ich zu diesem Zweck mit mehreren Mitarbeitern ausgeführt habe, sind jetzt, wie ich glaube, soweit gediehen, dass dieses Ziel für den Tetanus thatsächlich erreicht ist.

Durch die experimentellen Vorarbeiten ist gegenwärtig, wie ich glaube, in einwandsfreier Weise die Heilbarkeit des Tetanus solcher Versuchsthiere ermöglicht worden, welche ohne die Blutserumbehandlung unfehlbar sterben würden, und für die Dosirung und Applicationsweise des Tetanusheilserums sind jetzt genügende Erfahrungen nicht bloss an tetanuskranken *Thieren,* sondern auch an tetanuskranken *Menschen* gesammelt, um die Grenzen der heilenden Leistungsfähigkeit desselben beurtheilen zu können.

Ueber die bisherigen Beobachtungen von serumbehandelten tetanuskranken Menschen, auf welche sich mein Urtheil stützt, gedenke ich hier nur summarisch zu berichten, um einige principielle Vorfragen zu erörtern, deren Beantwortung für das weitere Vorgehen in der Tetanus-Blutserumtherapie unerlässlich ist.

Bei den Heilversuchen am Menschen kam es mir zunächst darauf an, zu erfahren, ob tetanuskranke Menschen etwa leichter mit dem Heilserum zu retten sind, als die Versuchsthiere.

Nach den von Tizzoni mitgetheilten Tetanusheilungen beim Menschen konnte man sehr wohl auf diesen Gedanken kommen; und wenn das der Fall war, so wäre es offenbar unzweckmässig und nicht zu verantworten gewesen, wenn ich solange mit der praktischen Verwerthung des Tetanusheilserums gezögert hätte, bis ich auch bei grossen Versuchsthieren ganz einwandsfreie Tetanusheilungen erzielen konnte, was, wie ich hinzufüge, erst jetzt geschehen ist.

Es lassen aber schon die bisher vorliegenden Erfahrungen am Menschen mit voller Sicherheit erkennen,

1. *dass ein Serum, welches nicht im Stande ist, tetanuskranke Mäuse und andere leicht für den Tetanus empfängliche Thiere, wie Meerschweinchen, Pferde und Schafe zu*

heilen, auf den Tetanus des Menschen eine specifische Heilwirkung nicht auszuüben vermag;

2. *dass ein Serum, welches tetanuskranke Mäuse heilt, zur Erreichung einer specifischen Heilwirkung beim Menschen in einer Menge zur Anwendung kommen muss, welche die zur Heilung der Mäuse erforderliche Menge um soviel übertrifft, als das Körpergewicht der zu behandelnden Menschen grösser ist, wie das der Maus.*

Auf Grund dieser negativen Resultate lässt sich jetzt diejenige Minimaldosis bestimmen, unter die nicht heruntergegangen werden darf, wenn man Heilresultate bei solchen tetanuskranken Menschen erreichen will, die ohne Behandlung mit Tetanusheilserum sicher sterben würden.

Diese Minimaldosis ist abhängig von dem Wirkungswerth des Heilserums, und ihre zahlenmässige Bestimmung hat ausserdem noch mit dem Einfluss zu rechnen, welchen das Stadium der Tetanuserkrankung auf sie ausübt; trotz dieser die Berechnung complicirenden Factoren lässt sich aber doch ein präciser Ausdruck für die heilende Minimaldosis finden; und zwar haben wir dabei die Wahl, von den zur *Heilung* kranker Versuchsthiere oder von den zur *Immunisirung* gesunder Individuen erforderlichen Serummengen diesen Ausdruck herzunehmen.

Der *Heilwerth* eines Serums, welches aus dem Blute tetanusimmunisirter Thiere gewonnen wird, steht nämlich in einem stabilen Verhältniss zu seinem *Immunisirungswerth;* so dass, wenn man den Immunisirungswerth eines Serums kennt, vorausgesagt werden kann, ob und event. in welcher Dosirung dasselbe im Stande sein wird, tetanuskranke Thiere zu heilen.

Das gilt nicht bloss in dem Sinne, dass man aus dem Immunisirungswerth, wenn derselbe an *Mäusen* festgestellt ist, auf den Heilwerth für *Mäuse* schliessen kann; vielmehr lässt sich auf Grund der Kenntniss des für Mäuse giltigen Immunisirungswerthes eines Serums auch voraussagen, welche Dosis davon nothwendig ist, um ein Meerschweinchen, ein Kaninchen, einen Hund, ein Schaf, ein Pferd zu immunisiren und — wenn diese Thiere krank sind — zu heilen.

Nachdem einmal diese Thatsache experimentell festgestellt ist, ergiebt sich daraus, dass wir den Heilwerth nicht bloss direkt bezeichnen können, sondern auch indirekt durch Angabe des Immunisirungswerthes, und es fragt sich nunmehr, welche Bezeichnungsweise wir vorziehen wollen.

Für die Entscheidung dieser Frage haben wir zu berücksichtigen, dass eine zahlenmässige direkte Bestimmung des Heilwerthes auf viel mehr Schwierigkeiten stösst, als die des Immunisirungswerthes.

In beiden Fällen haben wir zwar mehrere

Factoren in Rechnung zu ziehen, vor allen die Art und Stärke der Infection und das Körpergewicht; bei der Behandlung schon erkrankter Thiere kommt aber noch ein sehr erschwerender Factor hinzu, der einer genauen Fixirung viel weniger zugänglich ist als alle anderen; das ist das Stadium der Erkrankung: *Die zahlenmässige Bestimmung derjenigen kleinsten Menge des Tetanusheilserums, welche noch einen Heilerfolg gewährleistet, kann nämlich nicht geschehen ohne eine genaue Kenntniss der Intensität und Dauer der Erkrankung; jede Aenderung dieser beiden Momente bedingt auch eine Aenderung derjenigen Zahl, welche die zur Heilung erforderliche kleinste Serummenge angiebt.*

Diese Complication fällt für die Berechnung des Immunisirungswerthes fort, weil wir da immer von dem gesunden Zustande eines Individuums ausgehen.

Das ist der Grund, aus welchem ich es vorziehe, den Heilwerth eines Serums durch den Immunisirungswerth auszudrücken.

Was diesen letzteren betrifft, so bezieht sich in meinen Angaben derselbe immer auf eine Infection von weissen Mäusen mit solcher Dosis Tetanuscultur oder Tetanusgift, die ich als sicher tödtliche Minimaldosis bezeichne, d. h. die den Tod einer ausgewachsenen Maus von 20 g Gewicht in drei bis vier Tagen herbeiführt, sodass also, wenn ich sage: »ein Serum besitzt den Immunisirungswerth 1 : 1 Million«, damit ausgedrückt werden soll: »von diesem

Serum genügen 0,00005 g, um eine Maus gegen die Infection mit der tödtlichen Minimaldosis Tetanuscultur immun zu machen«, oder auch: »von diesem Serum genügt 1 ccm zur einfachen Immunisirung von 50 000 Mäusen« oder: »zur Immunisirung eines Schafes, welches 50 kg wiegt, brauche ich 0,05 g von diesem Serum, so dass 1 ccm zur Immunisirung von 20 Schafen gegen die für diese Thiere tödtliche Minimaldosis ausreicht«; oder: »zur einfachen Immunisirung von einem Pferde mit einem Gewicht von 400 kg brauche ich 0,25 g Serum.«

Diejenige geringste Menge nun von eben demselben Serum, welche zur *Heilung* einer Maus erforderlich ist, wenn dieselbe nach Infection mit der tödtlichen Minimaldosis die allerersten Tetanussymptome bekommt, beträgt mindestens das 1000-fache der zur Immunisirung genügenden Dosis. Je weiter aber der Tetanus vorgeschritten ist, umsomehr Serum ist zur Heilung erforderlich, und ebenso wächst die zur Heilung erforderliche Serummenge mit der ursprünglichen Stärke der Infection, von der die Intensität der Krankheit und die Schnelligkeit des Ablaufs der Krankheitserscheinungen abhängig ist.

Obgleich ich auf diese Dinge schon durch meine früheren Versuchsresultate einigermassen vorbereitet war, so hat doch der thatsächliche Einfluss aller eben erwähnter Momente, wie er neuerdings durch die fortgesetzten Thierexperimente festgestellt ist, alle meine Erwartungen übertroffen.

Bei solchen Tetanusinfectionen, bei denen die Behandlung sofort nach der Constatirung der ersten Tetanussymptome begonnen wurde und demgemäss das 1000fache der zur Immunisirung erforderlichen Serummenge zur Heilung ausreichte, muss wenige Stunden später schon die 10 000fache, 12 Stunden später die 100 000fache Menge genommen werden; und 24—36 Stunden später kann man mit dem Serum, welches einen Immunisirungswerth 1 : 1 Million besitzt, überhaupt nichts mehr ausrichten, weil die zu injicirenden Mengen, selbst refracta dosi applicirt, für eine Maus zu gross sein würden.

Da ich an einer anderen Stelle noch einmal auf diese complicirten Verhältnisse zurückkommen muss, so mögen die bisherigen Andeutungen genügen, um nunmehr der Frage näher zu treten, von der ich ausging:

»Welches ist diejenige Minimaldosis vom Tetanusheilserum, unter welche nicht heruntergegangen werden darf, wenn man Heilresultate bei solchen tetanuskranken Menschen erreichen will, die ohne Behandlung mit Tetanusheilserum sicher sterben würden?«

Unter der Voraussetzung, dass für die Heilung des Menschen dieselben Verhältnisse zutreffen, wie für kleine und grosse Versuchsthiere, kommen wir dazu, diese Minimaldosis für einen Menschen von 100 kg bei einem Serum mit dem Immunisirungswerth 1 : 1 Million auf 100 ccm anzusetzen; denn von einem solchen Serum ist nach unserer Rechnung

zur Immunisirung eines so schweren Menschen 0,1 ccm Serum erforderlich; und da eine specifische Heilwirkung erst beim 1000 fachen der immunisirenden Dosis beginnt, so können wir bei einer geringeren Quantität, als 100 ccm, auf eine Heilwirkung nicht rechnen.

Aber auch diese Quantität reicht nur für einen kleinen Theil der Fälle von sicher tödtlicher Infection aus; wir müssen auf Grund der Resultate, die an Thieren gewonnen sind, erwarten, dass weiter vorgeschrittene Tetanuserkrankung beim Menschen das 10 fache, das 100 fache und noch mehr zur sicheren Heilung erfordert.

Nun will ich aber in der Regel mehr als 100 ccm Serum einen Menschen nicht einspritzen, und daraus ergiebt sich, dass weit vorgeschrittene, kurz vor dem Tode stehende Tetanusfälle voraussichtlich erst gerettet werden können, wenn das Tetanusheilserum einen Immunisirungswerth von 1 : 100 Millionen erreicht haben wird.

Gegenwärtig verfüge ich über ein Serum mit einem Immunisirungswerth von 1 : 10 Millionen. Dasselbe ist bis jetzt beim Menschen noch nicht zur Anwendung gekommen.

Fragen wir uns aber, was wir unter Zugrundelegung unserer obigen Berechnungen davon für die Heilung tetanuskranker Menschen zu *erwarten* haben, so würde sich etwa Folgendes ergeben.

Beim Menschen können wir nicht wie beim Versuchsthier vorauswissen, ob eine Tetanusinfection im Einzelfalle tödtlich verlaufen wird oder nicht. Beim Versuchsthier können wir willkürlich die Infection so gestalten, dass dieselbe unfehlbar zum Tode führt, wenn keine specifisch-therapeutische Massnahmen zur Verhütung desselben getroffen werden; beim Menschen aber kommt von den Tetanuserkrankungen erfahrungsgemäss ein gewisser Procentsatz von selbst zur Heilung. Die Prognose, ob im Einzelfalle Genesung oder der Tod eintreten werde, kann zwar mit einiger Wahrscheinlichkeit zuweilen gestellt werden, aber wir können uns nicht auf die Richtigkeit der Prognose verlassen, wie im Experiment, wo wir die Stärke der Infection willkürlich dosiren.

Wenn daher beim Menschen im Einzelfalle unter der Serumbehandlung Heilung des Tetanus eintritt, so muss immer dem Zweifel Raum gelassen werden, ob nicht die Heilung auch ohne diese Behandlung eingetreten wäre. Dieser Zweifel wird umsomehr berechtigt sein, wenn, wie ich das momentan noch thue, von vornherein zugeben wird, dass die am weitesten vorgeschrittenen Tetanuserkrankungen, die allenfalls eine ganz sicher schlechte Prognose gestatten, bei dem jetzigen Heilwerthe des Serums voraussichtlich noch nicht gerettet werden können.

Unter diesen Umständen müssen wir zur Entscheidung über den thatsächlichen Heilwerth der Blutserumtherapie für tetanuskranke *Menschen* einen

anderen Weg einschlagen, als im Experiment, wo jeder einzelne Fall beweisend ist; wir müssen die numerische Methode wählen.

Einigermassen zuverlässige Resultate giebt die numerische Methode, die Statistik, aber erst beim Rechnen mit grossen Zahlen.

Setzen wir beispielsweise den Fall, dass wir mit dem Serum (1 : 10 Millionen) 100 Fälle behandeln, so lässt sich erwarten, dass von diesen 100 Fällen 15 bis 20 spontan in Genesung übergehen. Bei den übrigen, die erfahrungsgemäss tödtlich endigen würden, wird der Einfluss der Serumbehandlung davon abhängig sein, wie schwer die einzelnen Fälle sind, und wie frühzeitig mit der Serumbehandlung begonnen werden kann.

Soweit ich mir bisher ein Urtheil bilden konnte, wird von den nicht spontan heilenden Fällen unter der Voraussetzung, dass durchschnittlich die Behandlung 24 bis 36 Stunden nach der sicheren Feststellung der Tetanusdiagnose begonnen wird — mehr als die Hälfte, ca. $^2/_3$ der Fälle, geheilt werden können. Wenn diese Rechnung durch die Thatsachen bestätigt werden sollte, so würden wir also die Tetanussterblichkeit von 80—85 pCt. auf ca. 25 bis 30 pCt. herunterdrücken.

Habe ich aber nach einiger Zeit ein Tetanusheilserum mit dem Immunisirungswerth 1 : 100 Millionen zur Verfügung, so würde ich erwarten, dass

von 100 Tetanusfällen nur fünf bis höchstens zehn am Tetanus sterben.

Nach diesen Auseinandersetzungen wird es verständlich sein, dass ich in meinen Vorschriften über die Dosirung des Tetanusheilserums an der Menge von 100 ccm für den erwachsenen Menschen festhalte, auch wenn das Serum noch höheren Immunisirungswerth als 1 : 100 Millionen bekommen sollte; es wird dann eben die Zahl der der Heilung zugänglichen Fälle sich vermehren.

Weiter aber dürfte aus diesen Auseinandersetzungen auch hervorgehen, dass schon jetzt genügende Indicationen für die Blutserumtherapie beim Tetanus des Menschen vorliegen, und dass es wünschenswerth ist, jetzt in jedem Fall möglichst frühzeitig mein Heilmittel zur Anwendung gelangen zu lassen.

Dass im Uebrigen die vorbereitenden Arbeiten, um die Seruminjectionen für den Menschen unschädlich zu gestalten, in gewissenhafter Weise ausgeführt, dass ferner möglichst allseitige Studien an den zur Beobachtung gelangten und mit Tetanusheilserum behandelten tetanuskranken Menschen gemacht sind, um daraufhin nicht unwichtige neue Gesichtspunkte für die diagnostische, prognostische und therapeutische Beurtheilung des Einzelfalles geben zu können, dafür sollen die folgenden Arbeiten Zeugniss ablegen.

II.

Ueber die Verschiedenheit der Blutserumtherapie von anderen Heilmethoden

und

über die Verwendung des Tetanusheilserums zur Behandlung des Wundstarrkrampfs beim Menschen

von

Stabsarzt Dr. Behring.

Im Laufe der letzten Monate habe ich Gelegenheit gehabt, mein Tetanusheilserum an tetanuskranken Menschen zu prüfen. Fünf Fälle konnte ich selbst mit beobachten und über fünf andere sind mir zum Theil genaue Berichte über den Verlauf der Krankheit zugegangen.

Ich halte es noch nicht an der Zeit, auch nur ein vorläufiges Urtheil über den therapeutischen Werth des Tetanusheilserums auf Grund der bisherigen Beobachtungen am Menschen zu fällen; erst wenn eine grössere Zahl von zuverlässigen Krankengeschichten vorliegt, werde ich Gelegenheit nehmen, mich nach dieser Richtung hin auszusprechen.

Inzwischen aber halte ich es für meine Pflicht, die Gründe bekannt zu geben, aus welchen ich die

Berechtigung entnehme, mein Heilserum für die Behandlung tetanuserkrankter Menschen jetzt anwenden zu lassen.

Wenn man den Gründen nachgeht, welche in der modernen Medicin für die Neueinführung von Heilmitteln gegen Infectionskrankheiten massgebend sind, so lässt sich darüber sehr viel, aber wenig Erfreuliches sagen.

Soweit wissenschaftliche Ueberlegungen und Ergebnisse von experimentellen Voruntersuchungen in Betracht kommen, so sind an den berufensten Stellen, nämlich in den pharmakologischen Instituten, in letzter Zeit diejenigen Mittel bevorzugt worden, welche eine temperaturherabsetzende Wirkung besitzen.

Viel Werthvolles haben die Kliniker und praktischen Aerzte aber weder durch die Pharmakologie, noch durch die anderen medicinischen Hilfswissenschaften bekommen; und im Grossen und Ganzen ist auch jetzt noch zutreffend, was auf dem zweiten Congress für innere Medicin in Wiesbaden (1883) Prof. Rossbach unter dem Beifall der versammelten Kliniker hierüber sagte:

„Alle vorhin mitgetheilten therapeutischen Thatsachen sind nicht auf dem Wege wissenschaftlich methodischen Forschens, sondern einzig *roh empirisch* gewonnen. Wir besitzen weder einen Einblick in die Art des Geschehens, in welcher Weise Syphilis, acuter Gelenkrheu-

matismus, Malaria durch Quecksilber, Salicylsäure, Jod, Chinin heilen, noch in den Zusammenhang der Erscheinungen, warum gewisse Spaltpilze gerade durch diese und nicht durch andere Mittel leicht getödtet werden. Wir kennen eben nur einfach die brutale Thatsache, und nichts weiter. Auch fehlt noch jeder befruchtende Gedanke und jede Methode, mittelst deren wir hoffen könnten, im klinischen, pharmacologischen oder chemischen Laboratorium auch nur einen Schritt in der Heilung der noch nicht abortiv heilbaren Infectionskrankheiten weiter kommen zu können. Die allergenauste und umsichtigste chemische und experimentelle Untersuchung über die pharmacologische Wirkung des Chinins hätte nie auch nur die Ahnung von dessen malariawidriger Wirkung erwecken können; und ebensowenig würde die genauste Ergründung der Aetiologie und Pathogenese der Malaria einen Fingerzeig für die Beziehung des Malariagiftes zum Chinin geliefert haben. Dasselbe gilt für den acuten Gelenkrheumatismus, dasselbe für die Syphilis.

Wir werden daher trotz aller Fortschritte der medicinischen Wissenschaften für das Aufsuchen neuer abortiver Mittel immer noch den Weg der Empirie wandeln müssen und es fragt sich nur, ob sich dieser Weg nicht besser gestalten und kürzer führen lässt, als bisher. Denn wie er bisher gewandelt wurde, führte er viel zu langsam zum Ziele; es ist jetzt jahrtausendelang von unzähligen Menschen in dieser Richtung empirisch geprobt worden und das Ergebniss war nur die Kennenlernung von vier Mitteln gegen drei Krankheiten. Der Gedanke wäre schrecklich, noch einmal Jahrtausende nöthig zu haben, um wieder vier weitere Mittel zu finden. Der bis jetzt eingeschlagene Weg bietet zu viele Gefahren; namentlich schlimm wirkt immerfort der Sanguinismus, ich will nicht sagen, die Unredlichkeit vieler Beobachter. Ein Arzt oder irgend ein anderer sich mit dem Heilgeschäfte

abgebender Mensch wendet bei einem einzigen oder in wenigen Fällen einer Infectionskrankheit ein neues oder bislang noch nicht versuchtes Mittel an, welches ihm durch Zufall unter die Hände kommt; er sieht diese Fälle rascher in Genesung übergehen und glaubt, dass dies eine Folge des gegebenen Mittels sei. Er prüft nicht an weiteren tausend Fällen, ob diese schnellere Heilung wirklich dem Mittel und nicht etwa der leichteren individuellen Infection der beobachteten Fälle zuzuschreiben sei, und das neue Specificum ist fertig und wird oft mit grosser Emphase empfohlen. Wie viele Mittel sind allein in den letzten drei Jahren gegen Diphtheritis empfohlen worden! Und das Facit aller dieser Anpreisungen war und ist doch eigentlich nur das, dass gegenwärtig die Aerzte allen neu empfohlenen Mitteln gegenüber kopfscheu geworden sind und alles Vertrauen verloren haben!

Es ist daher der Medicin, wie sie sich in der Gegenwart gestaltet hat, unwürdig, in dieser Weise fortfahrend auch in Zukunft nur den blinden Zufall walten zu lassen und thatenlos zuzuwarten, ob durch irgend ein Ungefähr wieder einmal aus dem Wust angepriesener, aber wirkungsloser Mittel ein neues, wirklich wirkendes Specificum gefunden wird. Es muss auch für die Empirie eine methodische Richtung gefunden werden, bei welcher Beobachtungsfehler und speciell der Sanguinismus vermieden und in kürzerer Zeit eine grössere Zahl von Mitteln auf ihr Verhalten zu den Infectionskrankheiten geprüft wird.

Ich habe mir Mühe gegeben, einen solchen Weg auszudenken und erlaube mir, denselben dem Congress zur Prüfung und eventuellen Bethätigung vorzulegen.

In *erster* Linie müssten von einer eigens gebildeten Commission diejenigen durch die Chemie dargestellten und bekannt gewordenen Mittel ausgesucht werden, welche einer Anwendung beim Menschen werth wären

und die Aussicht gäben, Specifica gegen Infectionskrankheiten abzugeben. Nach unseren bisher erworbenen Kenntnissen müssten dieselben aus den Gruppen der Metalle, Metalloide, aromatischen Verbindungen, Benzolabkömmlinge, ätherischen Oele und Alkaloide ausgewählt werden, und zwar wäre zunächst entscheidend, deren Dauerhaftigkeit, Haltbarkeit und Löslichkeit in Wasser, sowie der niedere Grad ihrer Giftigkeit höheren Organismen, speciell dem Menschen gegenüber. Auch müssten für dieselben zuverlässige Bezugsquellen und Darsteller gewonnen werden.

In *zweiter* Linie müssten dann diese Mittel in unseren pharmacologischen Laboratorien und Kliniken auf ihre physiologischen Wirkungen nach den bekannten und gültigen Methoden geprüft; es müsste für die verschiedenen Lebensalter der Menschen die Dosirung, namentlich die maximale bestimmt werden, damit die Aerzte bei deren practischer Anwendung nicht erst selbst lange und unvollständige Vorprüfungen zu machen gezwungen wären.

Drittens müsste von derselben Commission die Methode ausgearbeitet werden, nach der diese Mittel am Krankenbett geprüft werden sollen und ein Fragen-Schema, nach der sich die Antworten der einzelnen Beobachter zu richten hätten. Bei jeder über Deutschland ausgebreiteten Epidemie müssten sodann den Klinikern und tüchtigsten Aerzten an den verschiedensten Orten gleichzeitig die Mittel, welche für diese Epidemie die Commission empfiehlt, deren Wirkung und Dosirung angegeben werden. Die Statistik und wissenschaftliche Bearbeitung des Verlaufs der mit diesen Mitteln und der exspectativ behandelten Fälle wäre von allen diesen Versuchsstationen der Commission nach Ablauf der Epidemie zuzusenden, die hinwiederum ihrerseits dieselben zusammenstellen und die erhaltenen Ergebnisse veröffentlichen müsste.

Es könnten so gegen ein und dieselbe Infectionskrankheit, wenn wir nur 20 Versuchsstationen hätten und an jeder nur zwei Mittel versuchen liessen, jährlich 40 Mittel für je eine Krankheit erprobt werden, und da man diese Mittel bei den Epidemieen der verschiedenen Infectionskrankheiten verwenden würde, würde sich die ganze Frage durch Multiplication mit der Zahl der durchprobten Infectionskrankheiten rasch vorwärts schieben. Es wäre schon dadurch viel gewonnen, dass dieselbe durch ein solches Vorgehen endlich einmal in lebhaften Fluss käme.

Wenn sich die Antwort auf diese Frage auf rein wissenschaftlichem Wege im Laboratorium finden liesse, dann müsste und könnte zu ihrer Beantwortung nur die Findigkeit und die Genialität des Einzelnen in Anspruch genommen werden. Dagegen auf dem Gebiete der reinen Empirie wird wie auf vielen anderen Gebieten die Association und die Vereinigung dieser Kräfte zu einem Ziele mehr leisten, wie die auch noch so bewundernswerthe Leistung der Einzelnen. Als Specificum gegen eine Infectionskrankheit kann nur das Mittel angesehen werden, welches in 1000 gleichartigen Fällen die Dauer der Krankheit wesentlich abkürzt und die Mortalität um viele Procente herabdrückt. Wenige geheilte Fälle sind nicht beweisend.

Gesetzt den Fall, ein Einzelner hätte ein wirklich gutes Specificum gefunden, derselbe könnte in eigener Person dieser Thatsache nie sicher sein. Erst durch die Constatirung der von ihm gefundenen Thatsache von Seite vieler anderer Collegen wächst auch für den Entdecker die Wahrscheinlichkeit. Dies war bis jetzt immer der Gang der therapeutischen Fortschritte auf diesem Gebiete. Ich sehe keinen plausiblen Grund, warum wir diesen Gang nicht systematisch organisiren und methodisch klar, statt verwirrt, weiter führen sollten. — Auch weiss ich keine bessere Vereinigung, die solchen

Plan ins Leben führen könnte, als diesen Congress für innere Medicin."

Nachdem nun die empirische Sammelforschung in der Auffindung von specifischen Heilmitteln gegenüber den Infectionskrankheiten die gehofften Resultate auch nicht zu Tage gefördert hat, scheint sich unter den Klinikern allmählich die Anschauung wieder Bahn zu brechen, dass die sogenannte empirische Methode des Aufsuchens von Heilmitteln nicht sehr leistungsfähig ist, und dass dieselbe nur als ein minderwerthiges Aushilfsmittel zu benutzen ist, solange als eine bessere Methode noch nicht gefunden ist.

Auf demselben Congress aber wies schon Professor Binz darauf hin, dass nach der durch R. Koch begründeten ätiologischen Forschung diese Empirie nicht mehr am Platze sei, dass wir vielmehr unsere Arbeit darauf zu richten haben, die Krankheitsursachen im inficirten Körper immer weiter zu studiren, um Mittel zu finden, welche im Innern des lebenden Organismus dieselben direkt angreifen und unschädlich machen.

Binz war wohl berechtigt zu dieser Mahnung; durch seine Chininstudien hatte er die *Möglichkeit* eines solchen therapeutischen Vorgehens nachgewiesen, und unablässig wurden in seinem Bonner pharmakologischen Institut die auf eine ätiologische Therapie gerichteten experimentellen Arbeiten, wie ich aus eigener Erfahrung dankbar bezeugen kann,

aufs wärmste gefördert; so sind auch meine Blutuntersuchungen, die schliesslich zum Auffinden der Blutserumtherapie führten, in seinem Institut begonnen worden.

Im Jahre 1883 fand Binz bei der Discussion über das Thema »*Die abortive Behandlung der Infections-Krankheiten*« keinen Anklang mit seiner Mahnung.

Prof. Jürgensen gab wohl die Stimmung der meisten Anwesenden wieder, wenn er sagte:

»Herr Binz hat mit sehr grosser Wärme behauptet, es sei eigentlich ein grosses Unrecht, wenn man auf dem Boden der heutigen Thatsachen stehend sich dagegen ausspricht, dass der Mensch entgiftet werden könnte. Was hat die Erfahrung so vieler Jahrhunderte gelehrt? Ich brauche nicht darauf einzugehen; Herr Rossbach hat es schon angedeutet. Fragen wir uns vom Standpunkte unserer bisherigen Erfahrungen aus, wie die Sache ist, dann werden wir, glaube ich, zu dem Schlusse kommen, dass das, was Herr Binz ausgeführt hat, alles Wechsel auf die Zukunft sind; ob sie eingelöst werden, ich weiss es nicht. Das ist der Grund, weshalb ich vorläufig am Krankenbette auf meinem Standpunkte des «Nichtentgiftenwollens» stehen bleibe.«

Wenn ich hier diese Citate bringe, so mag man daraus erkennen, dass ich mir der Schwierigkeiten wohl bewusst bin, wenn ich jetzt den Versuch mache, mein Tetanusheilmittel in die Praxis einzuführen.

Jürgensen und mit ihm die grosse Mehrzahl der Kliniker stehen, wie früher, vielleicht noch jetzt auf dem Standpunkt des »Nicht-entgiften-wollens«, während ich als einzigen Grund für die Heilversuche mit meinem Mittel am Menschen blos die giftfeindlichen Wirkungen desselben anzuführen habe.

Das Tetanusheilserum hat keine temperaturherabsetzende Wirkung; auch irgend welche andere Wirkungen, beispielsweise auf die Herznerven oder die medulla oblongata, wie sie von Physiologen und Pharmakologen anderen Medicamenten als Empfehlung mit auf den Weg gegeben werden, kann ich nicht davon rühmen; es ist kein nervinum, kein alterans, kein excitans, kein sedativum.

Wenn ich ferner günstige Wirkungen desselben auf den Tetanus der Mäuse aufweise, dann kann man mit Recht sagen »der Mensch ist keine Maus«, wie man mit vollem Recht bei anderen Gelegenheiten gesagt hat: »Der Mensch ist kein Reagensglas und kein Meerschweinchen«.

Bei dieser Sachlage kann ich mir die Gefahr nicht verhehlen, welche für meine Heilmethode entstehen muss, wenn in den ersten, bekannt werdenden Fällen von serumbehandelten tetanuskranken Menschen der Heilerfolg nicht unzweideutig zu Tage tritt, und wenn dann solche einflussreiche Kliniker, denen meine auf die Vernichtung der Krankheitsursache gerichtete Therapie nicht in ihre ex cathedra ausgesprochenen Lehrmeinungen passt, mit einer ge-

wissen Genugthuung darauf hinweisen, dass es mit der neuen bakteriologischen Heilmethode wieder nichts war.

Um dieser Gefahr, soweit ich dazu im Stande bin, zu begegnen, halte ich es für zweckmässig, vor der Veröffentlichung von Krankengeschichten behufs Demonstration der Leistungen meines Mittels beim Menschen, dasjenige von den Eigenschaften des Tetanusheilserums mitzutheilen, was für die Beurtheilung seiner Wirkung auf den Wundstarrkrampf im concreten Fall von wesentlicher Bedeutung ist.

Für diejenigen Aerzte ferner, welche mein Mittel angewendet haben und noch anwenden werden, beabsichtige ich in dieser Publication meine Vorschriften, betreffend die Dosirung und Applicationsweise, in eingehenderer Weise zu motiviren, als mir das in mündlichen oder brieflichen Auseinandersetzungen möglich ist.

Endlich bringe ich noch im Wortlaut die Vorschriften für die Anwendung meines Mittels, wie dieselben im Laufe der Zeit sich als zweckmässig erwiesen haben, und gebe gleichzeitig die Bedingungen bekannt, unter welchen es an Aerzte zu Heilzwecken abgegeben wird.

Zunächst aber möchte ich einige Worte über die Stellung sagen, welche meine Heilmethode, nicht blos beim Tetanus, sondern auch bei der Diphtherie und bei anderen Krankheiten im Verhältniss

zu anderen Behandlungsmethoden der Infectionen einnimmt.

Wenn Prof. Rossbach noch im Jahre 1883 »in klinischen, pharmakologischen und chemischen Laboratorien jeden befruchtenden Gedanken und jede Methode vermisste, mittelst deren man hoffen konnte, auch nur einen Schritt in der Heilung der noch nicht abortiv heilbaren Infectionskrankheiten weiterzukommen«, so wird man das von der durch R. Koch und durch Pasteur im *bakteriologischen* Laboratorium inaugurirten Forschungsmethode nicht behaupten dürfen.

Man mag über die bisher durch dieselbe erreichten *praktischen* Ergebnisse so absprechend urtheilen, als man irgend kann, aber dass aus dem bakteriologischen Laboratorium Ideen hervorgegangen sind, welche auf das medicinische Denken und Handeln befruchtend wirken können und müssen, wird heutzutage Niemand mehr in Abrede stellen.

Ich gedenke in einer späteren Arbeit diejenigen Bestrebungen experimentell arbeitender Bakteriologen, welche darauf ausgehen, den durch Infectionskrankheiten bedrohten Menschen vor der Erkrankung zu bewahren und den inficirten Menschen zu heilen, von einheitlichem Gesichtspunkt aus im Zusammenhang darzustellen.

Gegenwärtig habe ich nur die Absicht, das auf meine Blutserumtherapie Bezug habende litterarische Material zu sichten und kritisch zu beleuchten.

Die Behandlung von Infectionskrankheiten des Menschen mit Bestandtheilen des Blutes immunisirter Thiere hat in eminentem Grade den Charakter der Specifität.

Jede Krankheit verlangt zu ihrer Heilung ein besonders präparirtes Blut.

Unser Streben ist darauf gerichtet, für die Diphtherie, den Tetanus, die Pneumonie, die Cholera, den Typhus, für verschiedene Formen der durch Streptokokken erzeugten Wundfieber ein besonderes Heilmittel herzustellen.

Für die eben aufgezählten Krankheiten des Menschen ist durch Laboratoriumsexperimente schon jetzt der Weg gezeigt, wie man zu den Heilmitteln gelangen kann; für andere Infectionskrankheiten des Menschen, wie beispielsweise für die Tuberkulose, die Syphilis, die Malaria ist der Beweis noch erst zu liefern, dass durch die von mir aufgefundene Methode specifische Heilkörper gewonnen werden können.

Was die Tuberkulose betrifft, so hört man zuweilen Richet und Héricourt, sowie andere französische Autoren nennen, die schon jetzt diese Aufgabe gelöst hätten. Falls dieselben in der That Heilwirkungen zu verzeichnen haben, die ausschliesslich auf Rechnung ihrer Behandlungsmethode zu setzen sind, was noch streitig ist, so müssen die dabei in Frage kommenden Heilkörper doch wohl von ganz anderer Art sein, als die von mir gefundenen. Nach

allem, was wir bis jetzt davon gehört haben, fehlt nämlich dem gegen die Tuberkulose angewendeten Blutserum von Ziegen, Hammeln und Hunden die Eigenschaft, solche Thiere, die für Tuberkulose leicht empfänglich sind, wie Meerschweinchen, tuberkoloseimmun zu machen; das nach meiner Methode gewonnene Heilserum besitzt aber ausnahmslos Schutzwirkung gegenüber derjenigen Krankheit, bei welcher es als Heilmittel angewendet wird.

Es liegt mir bei dieser Auseinandersetzung durchaus ferne, den Heilwerth der von den französischen Autoren angewendeten Flüssigkeiten aus dem Blut gänzlich in Abrede zu stellen. Die Bluttherapie in der Gestalt von Transfusionen thierischen und menschlichen Blutes, sowie die therapeutische Anwendung von Körpersäften überhaupt, hat eine zu ehrwürdige Vergangenheit, als dass man den Nutzen derselben so ohne weiteres in Abrede stellen dürfte. Von Medea's Verjüngungskünsten an bis in die Neuzeit sind immer wieder Resultate der Bluttherapie berichtet worden, die angeblich mit anderen Mitteln nicht erreicht werden konnten. Aber wenn wir beglaubigte derartige Fälle genauer ansehen, so handelt es sich ausnahmslos um eine Einwirkung auf den *Ernährungszustand* und nicht — wenigstens nicht nachweislich — um eine Einwirkung auf die *specifische Krankheitsursache.*

So möchte ich auch vorläufig noch die von Richet und Héricourt angewendete Bluttherapie als

eine *Ernährungs-Heilmethode* bezeichnen, während die *meinige* in den bisher untersuchten Fällen ausschliesslich dadurch wirkt, dass sie die durch Bakteriengifte repräsentirten *Krankheitsursachen* unschädlich macht.

Dass in einer Zeit, wo so viel von den bakterientödtenden Eigenschaften des Blutes die Rede war, auch RICHET und HÉRICOURT ihrerseits eine gegen die Krankheitsursache in Gestalt der Tuberkelbacillen gerichtete Therapie auszuführen *beabsichtigten*, begründet sicherlich nicht einen etwaigen Anspruch der Autoren auf die Entdeckung einer specifisch wirksamen Heilmethode. *Die Absicht, mit bakterientödtendem Blut irgend welcher Thiere specifische Heilwirkungen zu erreichen, hat bis jetzt in Laboratoriumsexperimenten zu einem positiven Ergebniss nicht geführt.*

Wie von autoritativer Seite in Frankreich über die Experimente von RICHET und HÉRICOURT geurtheilt wird, mag folgendes Citat aus der Arbeit von BOUCHARD »*Sur les prétendues vaccinations par le sang*« (Festschrift, RUDOLF VIRCHOW gewidmet 1891 Band III S. 1—27) beweisen.

S. 25. »J'ai voulu aussi juger expérimentalement cette question de la curabilité de la tuberculose par le sang des réfractaires. Je me suis placé, non dans les meilleures conditions pour réussir, mais dans des conditions telles que, si j'avais réussi, j'aurais pu me dire encouragé à appliquer chez

l'homme cette méthode de traitement. Le résultat, on va le voir, n'a pas été encourageant.

(Es folgen 7 Experimente an Meerschweinchen — A bis G —, deren Ergebniss mit nachfolgenden Worten resümirt wird):

Les cobayes A et B on reçu le sérum avant l'inoculation, à titre de préservativ; et après l'inoculation, à titre de médicament. L'un des deux est mort non tuberculeux, vraisemblablement intoxiqué par le sérum, l'autre est mort tuberculeux. Dans 'emsemble, la maladie inoculée a été plus grave et plus rapidement mortelle chez les cobayes traités que chez les témoins.«

Bouchard hatte Ziegenblutserum zur Behandlung genommen, und wie man sieht, dabei gefunden, dass die damit behandelten Meerschweinchen (5 Stück) eine intensivere und schnellere Entwicklung der Tuberkulose zeigten, als die nicht behandelten Controlthiere (2 Stück).

Sehr bemerkenswerth ist auch Bouchard's Urtheil über die von Richet und Héricourt selbst angestellten Experimente: (S. 26).

»Quoique placé dans des conditions infiniment plus favorables, puisqu'ils employaient des cultures« (Bouchard hatte tuberkulöse *Lungenstückchen* von einer phthischen Menschenlunge zur Impfung gewählt) »et en particulier des cultures de la tuberculose aviaire, et puisqu'ils aviaent fait choix du lapin, animal moins refractaire que le cobaye, Héricourt et Richet me

semblent n'avoir pas en plus de succès; malgré les différences du début qui étaient encourageantes, temoins et transfusés finissent par mourir tuberculeux.«

Man wird danach gewiss nicht behaupten wollen, dass die Tuberkulosebehandlung des Menschen mit dem Blute angeblich tuberkuloseimmuner Thiere ein experimentell begründetes Heilverfahren ist.

Hericourt und Richet hatten hauptsächlich Hundeblutserum für ihre Heilversuche gewählt, und sie bezeichneten dasselbe mit dem Namen »*Hémocyne*«. Später sind dann in Frankreich analoge Versuche mit Ziegenblut von Bertin und Picq angestellt worden, die das daraus gewonnene Serum »*Hématégine*« nennen.

Auf welchem experimentellen Standpunkte diese beiden Autoren stehen, wird dadurch gekennzeichnet, dass sie selbst ihre Heilmethode den Brown-Séquard'schen Injectionen an die Seite stellen (Hématothérapie S. 110) und sowohl ihre wie Brown-Séquard's Heilerfolge auf die Verbesserung der allgemeinen Ernährung zurückführen. Sie sagen schliesslich (S. 111): »Pourquoi donc un sang malade, devenu, par conséquent, apte au développement d'un germe infectieux ne trouverait-il pas son état de santé, c'est-à-dire de résistence à l'envahissement infectieux, par suite de la modification qu'apporterait à ses éléments albuminoïdes une injection d'un sang vigoureux, fourni par un animal ayant une grande résistance et par consequent porteur d'un sang dont la com-

position physicochimique est un moyen de s'opposer a cette maladie infectieuse.

Alors pourquoi le sang de chèvre, ou son sérum, ne viendrait-il par fournir des produits utiles, nécessaires à la nutrition générale, comme les extraits cités ci-dessus, et favoriser la formation d'un nouvel état se rapprochant de l'état normal et hostile, par consequent, à l'infection.«

Die Autoren scheinen bei diesen rhetorischen Fragen zu glauben, dass es darauf nur *eine* Antwort, und zwar eine in ihrem Sinne günstige, giebt. Ich sehe die Nothwendigkeit davon aber nicht ein. Keinesfalls sprechen diese Expectorationen für eine strengere experimentelle Schulung; und ich würde garnicht Gelegenheit genommen haben, die »Hématotherapie« dieser französischen Autoren in den Bereich meiner Erörterungen zu ziehen, wenn es nicht auch bei uns noch immer Leute gäbe, die experimentell begründete Arbeiten von solchen aus naturphilosophischen Erwägungen hervorgegangenen Behauptungen nicht zu unterscheiden vermögen.

Was die Differenzen angeht, welche zwischen meiner Blutserumtherapie und zwischen dem Pasteur'schen *Immunisirungsverfahren* bestehen, ohne welches zwar die Blutserumtherapie nie hätte entdeckt werden können, das aber für die letztere nur als Mittel zum

Zweck zu betrachten ist, so darf ich dieselben jetzt wohl als bekannt voraussetzen.

Aber auch von der Pasteur'schen *Heilmethode* der Tollwuth und von R. Koch's Tuberkulinbehandlung der Tuberkulose ist mein Heilverfahren principiell verschieden.

Was die erstere betrifft, so lässt sich der Unterschied am besten an der Hand der jüngst von Tizzoni mitgetheilten *neuen* Tollwuththerapie demonstriren, welche darin besteht, dass mittelst des Pasteur'schen Verfahrens vorbehandelten und dadurch tollwuthimmun gewordenen Thieren Blut entnommen, und dass dann dieses Blut oder das daraus gewonnene Serum zu Heilzwecken verwendet wird.

Diese Tizzoni'sche Tollwuthbehandlung ist im Princip identisch mit meiner Heilmethode; die Pasteur'sche Behandlung aber dient dabei, wie man sieht, nur als Mittel zum Zweck der Gewinnung von Heilkörpern.

Aehnlich würde sich die Sache bei der Tuberkulose verhalten, wenn tuberkulinbehandelten und dabei tuberkuloseimmun gewordenen Individuen, (was, wie Kitasato in einer soeben erschienenen Arbeit an Meerschweinchen zeigte, erreichbar ist) Blut entnommen würde, und wenn dann dieses Blut seinerseits andere Individuen gegen Tuberkulose zu immunisiren und schon erkrankte zu heilen im Stande wäre.

Mit andern Worten ausgedrückt kann man also sagen, dass ich bei meiner Heilmethode nur solche Substanzen verwende, die durch irgend welche Immunisirungsmethode im lebenden Organismus reactiv entstanden sind, und die nun ihrerseits gesunden und kranken Individuen einverleibt nicht mehr indirekt, durch Erzeugung specifische Reactionen, therapeutischr wirken, sondern direkt, indem sie nämlich die krankmachenden Ursachen paralysiren und dadurch gesunde Individuen immunisiren und kranke heilen.

Obwohl ich diese direkten Heilkörper zuerst und am eingehendsten bei der Diphtherie studirt habe, und obwohl ich die Einführung meiner Blutserumtherapie in die Behandlung der Diphtherie des Menschen als diejenige Aufgabe betrachte, welche die praktisch wichtigsten Erfolge haben wird, so gedenke ich doch *publice* zunächst am Tetanus die Brauchbarkeit meiner Methode zu beweisen und auch im Folgenden soll nur vom Tetanusheilserum die Rede sein.

Es ist vielleicht ganz lehrreich, wenn ich die Geschichte meiner Tetanusversuche an dieser Stelle etwas genauer mittheile.

Nach Beendigung der Laboratoriumsarbeiten über die Heilbarkeit des Wundstarrkrampfs bei Mäusen mit dem Blut tetanusimmunisirter Kaninchen war zunächst über die Natur der Heilkörper

so wenig bekannt, dass mein damaliger Mitarbeiter, Herr Kitasato, während meiner mehrmonatigen Abwesenheit von Berlin, im Beginn des Jahres 1891, noch mit der Möglichkeit rechnete, mit nicht viel grösserer Menge des Heilserums, als derjenigen, die für Mäuse zur *Immunisirung* ausreichte, den kranken Menschen zu *heilen*. Es war danach kein Wunder, wenn der Versuch, den er mit Herrn Baginski an einem tetanuskranken Kinde unternahm, fehlschlug.

Herr Kitasato hatte damals wohl noch nicht die Anschauung mit gleicher Bestimmtheit gewonnen, wie ich selbst, dass die Heilkörper sich ganz anders verhalten, als fermentartig wirkende Substanzen. Das Merkmal der Fermente ist eben, dass man in der That ungefähr die gleichen Wirkungen bei kleineren wie bei grösseren Fermentationsobjecten beobachten kann, gleichgiltig wie gross die ursprüngliche Menge des zugesetzten Ferments ist.

Vor dieser irrthümlichen Auffassung schützten mich die Beobachtungen, welche ich in den voraufgegangenen Jahren bei den Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Wirkungen verschiedener Blutarten gemacht hatte, und die mir den Beweis lieferten, dass beispielsweise die milzbrandbakterientödtende Substanz im Rattenserum in ihrer Wirkung genau quantitativ berechnet werden konnte; auch die Wirkung derselben auf den Verlauf der Milzbrandinfection von Mäusen ging genau parallel der

Menge der wirksamen Substanz im angewendeten Serum.

Wie ich aber damals durch quantitative Berechnungen davon abgehalten wurde, meine Zeit mit praktisch aussichtslosen Heilversuchen zu verlieren, die auf die Verwerthung *bakterientödtenden Rattenserums* begründet waren, so wurde ich durch das Ergebniss eben solcher Berechnungen dazu angetrieben, die *tetanusgiftzerstörende* Substanz, welche ich mit KITASATO im Tetanusheilserum gefunden hatte, nicht blos in immer grösserer Wirksamkeit, sondern auch in immer grösserer Menge zu bekommen.

Die Wirksamkeit war freilich gleich in dem erst von uns gewonnenen Serum eine sehr grosse. Zwar haben wir dieselbe nicht zahlenmässig, wie ich das jetzt thue, bestimmt; aber es lässt sich das noch einigermassen nachholen, wenn wir die thatsächlichen Angaben über die Eigenschaften desselben recapituliren.

In seiner Arbeit »Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift« (Zeitschr. f. Hygiene Band X. S. 298 ff.) beschreibt KITASATO die Immunisirung von Kaninchen mit Hilfe meiner Jodtrichloridmethode und erwähnt dabei, dass er nach dem Zustandekommen der einfachen Immunisirung einzelne Kaninchen mit virulenter Tetanus-Bouilloncultur weiter behandelt habe.

Dasjenige Kaninchen, welches wir in unserer gemeinschaftlichen Arbeit (»Ueber das Zustande-

kommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren«, Deutsche medic. Wochenschrift 1890 Nr. 49) erwähnten, und dessen Blut von uns für die Immunisirungs- und Heilversuche an Mäusen benutzt wurde, hatte schliesslich 10 ccm einer virulenten Tetanusbouilloncultur erhalten, von der 0,5 ccm schon in kurzer Zeit den Tod von Controllkaninchen herbeiführten, die aber, wie KITASATO in seiner oben citirten Arbeit berichtet, schon in viel kleineren Dosen, nämlich bei Injection von 0,1 ccm (pag. 297) und noch weniger, Kaninchen nach mehreren Tagen tetanisch machte und schliesslich tödtete.

Jenes Thier war demnach *mindestens* 100mal widerstandsfähiger geworden durch die combinirte Wirkung der Immunisirung mittelst der Jodtrichloridmethode und der Nachbehandlung mit virulenten Culturen.

Was aber die therapeutische Leistungsfähigkeit seines Blutes und Blutserums betrifft, so konnte ich in meiner Arbeit »Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität bei Thieren« (Deutsche medic. Wochenschr. 1890 Nr. 50) berichten, dass selbst tetanuserkrankte Mäuse *mit vorgeschrittenem Starrkrampf der Extremitäten* damit geheilt werden konnten, — ein Resultat, welches ich gegenwärtig erst dann bekommen kann, wenn der Immunisirungswerth des Tetanusheilserums 1 : 1 000 000 beträgt.

Leider verloren wir dieses werthvolle Thier. Als ich nämlich demselben aus einer Carotis das Blut entnahm, riss sich das Kaninchen bei einer lebhaften Bewegung das Gefäss aus der Hakenpincette heraus und verlor dabei soviel Blut, dass es an Anämie zu Grunde ging. Später aber sind weder von Herrn KITASATO noch von *mir* Kaninchen mit so stark wirksamen Blut gefunden worden.

So verging Jahr und Tag, ehe die *heilenden* Fähigkeiten des Blutserums von tetanusimmun gemachten Thieren von Neuem constatirt werden konnten.

Was aber einmal gelungen war, das musste auch, wenn keine Beobachtungsfehler vorlagen, später wieder erreicht werden können; und so habe ich in der thierärztlichen Hochschule zusammen mit Herrn Prof. SCHÜTZ in der Behandlung der tetanusimmunen *Pferde* nicht früher nachgelassen, bis das ersterreichte, oben citirte therapeutische Resultat mit Leichtigkeit wieder demonstrirt werden kann.

Die Arbeit war mühsam genug; wir haben mehr als 100 Blutentziehungen an Pferden gemacht und jedesmal dann Blut und Serum auf seine Heilwirkung geprüft; aber solange immer vergeblich, bis der Immunisirungswerth auf 1 : 100 000 gestiegen war, mit anderen Worten, bis 1 ccm Serum genügte, um 100 Kilo lebend Körpergewicht tetanusimmun zu machen.

Jetzt sind wir dahin gekommen, dass der Immunisirungswerth des Blutes von einem noch lebenden gesunden Pferde auf 1 : 10 Millionen gestiegen ist. Dieses Thier, welches mit dicken Fesseln, mager und krank aussehend für einen billigen Preis vor nunmehr 5/4 Jahren angekauft worden ist, sieht jetzt glatt und wohlgenährt aus wie ein elegantes Luxuspferd, — ein Beweis, dass die noch immer erfolgenden Injectionen von mehreren 100 ccm virulentester Tetanus-Bouilloncultur, von welcher ein Tropfen genügt, um Kaninchen tetanisch zu machen, ihm auch nicht den geringsten Schaden verursachen, und wir haben die Hoffnung, in einiger Zeit auf Immunisirungs- und Heilwerthe zu kommen, welche auch die Heilung grosser stark tetanischer Thiere mit *geringen* Serummengen gestatten.

Das ist jetzt noch nicht der Fall.

Zur vorläufigen Orientirung über die gegenwärtigen experimentellen Ergebnisse mögen folgende Daten dienen.

Auf Grund der bisherigen Beobachtungen haben wir genügende Veranlassung zu der Behauptung, dass die auf das Körpergewicht der Mäuse berechneten und zur Immunisirung sowie zur Heilung derselben ausreichenden Serummengen, auch für andere und grössere tetanusempfängliche Thiere annähernd Geltung haben, sodass beispielsweise ein Serum, welches für Mäuse einen Immunisirungswerth von 1 : 100 000 hat, Hammel von einem Durchschnitts-

gewicht von 50 kg gegen tödtliche Infectionen mit Tetanuscultur oder mit tetanussporenhaltigen Holzsplittern zu immunisiren vermag, wenn dasselbe in einer Menge von ca. $^1/_2$ bis 1 ccm unter die Haut gespritzt wird.

Mit einem solchen Serum kann man Mäuse, die nach einer Infection mit der absolut tödtlichen Minimaldosis inficirt sind, noch *heilen,* wenn sie die ersten tetanischen Symptome zeigen; aber die in diesem Stadium zur Heilung erforderliche Dosis muss *mindestens* 1000 mal grösser sein als die zur Immunisirung genügende; es muss also eine Maus von einem Serum mit dem Immunisirungswerth 1 : 100 000 mindestens 0,2 ccm bekommen, wenn ein Heileffect erreicht werden soll.

BOSTON MEDICAL LIBRARY MAY 13 1907

Dementsprechend würde ein Hammel beim Ausbruch der ersten tetanischen Symptome nach einer Infection mit der für ihn tödtlichen Minimaldosis mindestens 400 ccm von diesem Serum nothwendig haben, und das Experiment hat neuerdings mir diese Berechnung als zutreffend bestätigt.

Setzen wir den Fall, das ein Mensch von 75 kg Körpergewicht nach Ausbruch der ersten tetanischen Symptome in die Behandlung kommt, so würden wir unter Zugrundelegung dieser Rechnung für ihn 750 ccm von demselben Serum anwenden müssen.

Diese Zahlen reduciren sich bei im Uebrigen gleichen Verhältnissen alle auf den zehnten Theil, wenn wir ein Heilserum mit einem Immunisirungs-

werth von 1 : 1 Million zur Verfügung haben und auf den 100. Theil bei einem Serum mit dem Immunisirungswerth 1 : 10 Millionen.

Ganz andere und viel grössere Dosen sind aber nothwendig, wenn die zu behandelnden Individuen schon eine Weile vom Wundstarrkrampf befallen sind, oder wenn zwar die Behandlung gleich beim Beginn der ersten Krankeitssymptome erfolgt, der Krankheitsverlauf jedoch in Folge einer besonders starken Infection ein sehr rapider ist.

In diesen beiden Fällen sind bei schon tetanischen Mäusen Heilwirkungen mit einem Serum, welches keinen grösseren Immunisirungswerth besitzt, als 1 : 100 000, überhaupt nicht zu erzielen, und auch bei 1 : 1 Million selbst mit sehr grossen Quantitäten nur in einem mässigen Procentsatz der Fälle.

Erst das Serum mit einem Immunisirungswerth = 1 : 10 Millionen ist im Stande, auch hier noch sicher lebensrettend zu wirken; immerhin braucht man auch davon verhältnissmässig grosse Mengen, nämlich nicht unter 0,2 ccm zur jedesmaligen Injection.

Ich bezeichne es als einen rapiden Verlauf der Tetanuserkrankung von Mäusen, wenn dieselben in weniger als 18 Stunden die ersten Krankheitssymptome zeigen und in spätestens 36 Stunden sterben.

In diesem Falle also würden wir nach dem Ausbruch der Krankheit nicht weniger als das 100000fache

der zur einfachen Immunisirung genügenden Dosis zur Heilung nöthig haben; und ein ähnliches Verhältniss besteht, wenn wir bei langsameren Verlauf der Krankheit die Thiere erst nach längerem Bestehen derselben in Behandlung nehmen; wenn z. B. die Infection so gewählt war, dass der Tod der nicht behandelten Mäuse in fünf Tagen, das Auftreten der ersten tetanischen Symptome nach ca. 48 Stunden erfolgt, und wenn nun die zur Behandlung bestimmten Mäuse erst nach 24 bis 36stündigem Bestehen der Krankheitserscheinungen Seruminjectionen bekommen.

Alle diese durch mühsame Experimente festgestellten Thatsachen sind von grosser Bedeutung für die Beurtheilung dessen, was wir von der Behandlung tetanuserkrankter Menschen mit Heilserum zu erwarten haben.

Wie bei den Versuchsthieren, so müssen wir auch beim Menschen einmal die Schwere der Infection, und dann die Dauer des Bestehens der Krankheitserscheinungen berücksichtigen.

Die Schwere der Infection kann erkannt werden an der Schnelligkeit, mit welcher nach derselben die ersten Krankheitserscheinungen auftreten und an der Rapidität, mit welcher die verschiedenen Muskelgruppen vom Wundstarrkrampf ergriffen werden. Das letztere Kriterium ist mir jedoch wichtiger als das erstere; denn wenngleich in der Mehrzahl der

Fälle beides in einer gewissen Abhängigkeit von einander steht, so kann doch durch die Besonderheiten des localen Processes, namentlich auch in Folge des Einflusses der Wundbehandlung, der Charakter der Krankheit sich wesentlich ändern, so dass bei langdauerndem Incubationsstadium ein sehr rapides Fortschreiten des Tetanus und ein sehr schneller Eintritt des Todes erfolgt und umgekehrt.

Ich habe, bevor die Serumbehandlung in Frage kommen konnte, Tetanusfälle beobachtet, bei denen das Incubationsstadium 14 Tage gedauert hatte, und wo doch der Tod schon 48 Stunden nach dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome eintrat; die Dauer des Incubationsstadiums für sich allein ist also für die Beurtheilung der Schwere eines Falles nicht entscheidend; jedenfalls würde ich es nicht wagen, daraufhin allein die Prognose für den Erfolg der Serumbehandlung günstiger zu stellen, als bei einem Falle mit kürzerem Incubationsstadium.

Ich habe auch nach anderen Kriterien gesucht, um für die Prognose des Verlaufs der Tetanuserkrankung beim Menschen brauchbare Anhaltspunkte zu gewinnen.

Ganz werthlos ist nach dieser Richtung das Ergebniss der Urinuntersuchung.

Wer hierüber die Angaben einiger italienischer Autoren gelesen hat, könnte auf den Gedanken kommen, aus dem Resultat der Wirkung des Urin's

tetanuskranker Menschen auf tetanusempfängliche Thiere diagnostische und prognostische Rückschlüsse zu machen. Aber in keinem der zehn von mir untersuchten Fälle habe ich überhaupt typischen Tetanus bei Versuchsthieren mit dem Urin tetanuserkrankter Menschen hervorrufen können.

In einem sehr rapide tödtlich verlaufenen Fall wurde der Urin wenige Stunden vor dem Tode aufgefangen und gleichzeitig wurde durch Aderlass dem Patienten Blut entnommen.

Während nun das Blut die grösste tetanuserzeugende Wirkung hatte, die ich bis jetzt im Blute tetanuskranker Menschen gesehen habe, zeigte sich der Urin ganz wirkungslos. Das Blut und das daraus wonnene Serum führte bei Mäusen nach Injection von 0,1 ccm schon in 36—48 Stunden den Tod an typischem Tetanus herbei; dagegen blieben Mäuse nach intraperitonealer Injection von 1 ccm Urin gesund. Ich weiss aus meinen Thierversuchen, dass unter Umständen Tetanusgift in den Urin übergehen kann und will die Möglichkeit eines solchen Ereignisses auch für den Menschen nicht ausschliessen; aber diese wissenschaftlich interessante Thatsache wird nach meinem Dafürhalten eine prognostische Bedeutung nicht erlangen können.

Auch in der Verwerthung des Resultates von *Blut*übertragungen auf Mäuse und andere tetanusempfängliche Thiere muss ich zur Vorsicht mahnen, nachdem ich das Blut von zwei nicht behandelten,

ganz typischen und durchaus nicht leichten Tetanusfällen unwirksam gefunden habe.

Indessen war doch in den übrigen Fällen bis zu einem gewissen Grade ein correspondirendes Verhältniss zwischen der Schwere der Krankheit und zwischen der tetanuserzeugenden Wirkung des Blutes bei Mäusen in unverkennbarer Weise vorhanden. Zur Prüfung der Blutwirkung können ausser den Mäusen auch Meerschweinchen mit Vortheil gewählt werden; dagegen eignen sich Kaninchen, wegen ihrer relativ geringen Tetanusempfänglichkeit, nicht für diese Versuche.

Wo die Untersuchung des Blutes nicht sofort, womöglich vor seiner Gerinnung, vorgenommen werden kann, oder wo dasselbe auf grössere Entfernung transportirt werden muss, rathe ich zum Zweck der Conservirung etwas Chloroform zuzusetzen, ohne zu schütteln. Bei einem Gehalt von 1 Volumprocent Chloroform habe ich während der Dauer von drei Tagen eine Giftabschwächung durch das Chloroform nicht beobachtet. Bei längerer Aufbewahrung sieht man sowohl ohne Chloroform wie mit Chloroform die specifischen Tetanusgiftwirkungen allmählich geringer werden.

Obwohl ich nun für die Stellung der Prognose nur auf den Nachweis des Tetanusgiftes im *Blute,* nicht aber im *Urin,* Werth lege, so untersuche ich nichtsdestoweniger in allen mir zugänglichen Fällen auch den Urin.

Es treten nämlich im Urin immunisirende Körper auf, nicht blos, wenn schon der Tetanus geheilt ist, sondern auch schon dann, wenn die Wendung zum besseren in chronisch bezw. subacut verlaufenden Fällen bei noch bestehenden tetanischen Erscheinungen sich eingestellt hat; und zwar habe ich in Gemeinschaft mit Herrn Dr. KNORR *zuweilen dies Ereigniss so frühzeitig eintreten sehen, dass man an eine prognostische Verwerthung desselben sehr wohl denken kann.*

Dass ausser den bisher aufgezählten klinischen und durch die experimentelle Untersuchung festzustellenden Thatsachen auch die Körperconstitution, die Beschaffenheit der Athmung, des Pulses, die Körpertemperatur für die Prognose zu berücksichtigen sind, versteht sich von selbst.

Von allen diesen Dingen möchte ich das Verhalten der Respirationsorgane für das wichtigste halten, am wenigsten aber auf das Verhalten der Körpertemperatur geben. Genau wie bei meinen Beobachtungen an grossen, tetanisch gewordenen Thieren, wie Pferden und Schafen, fand ich auch bei tetanuskranken Menschen eine *regelmässige* Temperatursteigerung erst ganz kurz vor dem Tode. *In der Zeit, wo nicht schon auf den ersten Blick die Prognose zu stellen ist, sind die Fieberbewegungen bei tetanuskranken Individuum so unregelmässig, dass prognostisch gar nichts damit anzufangen ist.*

Bei solchen Fällen nun, die zu den schweren deswegen zu rechnen sind, weil die Aufeinanderfolge

des Ergriffenwerdens der verschiedenen Muskelgruppen eine sehr rapide ist, und die bei regulärem Ablauf des Krankheitsprocesses in ca. zwei Tagen nach dem Ausbruch der Krankheit tödtlich werden würden, glaube ich auf Grund meiner bisherigen Beobachtungen sagen zu müssen, dass bei Injection von 100 ccm des Serums mit einem Immunisirungswerth von 1 : 1 Million der Heilerfolg sehr zweifelhaft ist, wenn die Behandlung erst 24 Stunden nach dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen begonnen wird; da ich aber mit Rücksicht auf den Carbolsäuregehalt meines Serums im Allgemeinen nicht mehr als 100 ccm bei erwachsenen Menschen einspritzen lasse, so kann ich für die eben charakterisirten Fälle lebensrettende Wirkung erst in Aussicht stellen, wenn ich Tetanusheilserum mit einem noch höheren Wirkungswerth abgeben werde.

Ausser dieser Grenzbestimmung für die Leistungsfähigkeit desjenigen Serums, welches ich jetzt zu Heilzwecken verwenden lasse, habe ich noch eine zweite zu machen.

Für diejenigen Fälle von Wundstarrkrampf beim Menschen, die man auf Grund der klinischen Erfahrungen prognostisch zu den weniger schweren rechnet, könnte die Frage aufgeworfen werden, ob nicht bei längerem Bestehen der Krankheitserscheinungen schon kleine Mengen des Heilserums günstig wirken.

Wenn beispielsweise in Folge langsamer Progression oder gar des spontanen Stillstandes und partiellen Rückganges der Tetanussymptome klinisch die Prognose quoad vitam als ziemlich günstig auch ohne jede Behandlung gestellt werden kann, so wäre es ja denkbar, dass schon eine kleine Menge des Serums, ein Bruchtheil der 100 ccm, die ich vorläufig mindestens in jedem Fall anwenden lasse, der schwankenden Wagschale nach der günstigen Seite den Ausschlag giebt. Da habe ich nun genügenden Grund zu der Annahme, dass das nicht der Fall ist.

Wenn nämlich tetanische Erscheinungen schon bestehen, so lässt sich im Thierexperiment mit Sicherheit erkennen, dass unterhalb einer gewissen Grenze, die durch das 1000fache der zur Immunisirung genügenden Menge repräsentirt wird, jede Wirkung auf den Verlauf der Erkrankung vermisst wird. Ich habe Gelegenheit gehabt, mich davon zu überzeugen, dass das für den Menschen in gleicher Weise der Fall ist.

Für die Dosirung hat sich für mich aus alledem ergeben, dass ich zwar gelegentlich, wenn ich selbst den Einzelfall mitbeobachten kann, die Dosis von 100 ccm nicht unbeträchtlich überschreite, in keinem Fall aber bei Erwachsenen weniger als diese Quantität zu nehmen rathe; und auch wenn der Heilwerth des Serums ein grösserer ist, gedenke ich unter diese Dosis zunächst nicht herunterzugehen.

Wie eben erwähnt, übersteige ich unter Umstän-

den die Dosis von 100 cm. Das geschieht dann, wenn ich, wie hier in Berlin, in schweren und weit vorgeschrittenen Tetanusfällen, bei denen die Injection von 100 ccm noch nicht einen genügenden Heileffect erwarten lässt, carbolsäurefreies, aber auf andere Weise steril erhaltenes Serum abgeben kann.

Eine weitere Reihe von experimentellen Studien und Beobachtungen am Menschen habe ich mit meinen Mitarbeitern, insbesondere mit Herrn Dr. Knorr, darauf gerichtet, um zu erfahren, welche Art der Applicationsweise des Mittels für die Praxis am meisten brauchbar ist.

Es kommen da wesentlich in Frage die intravenöse Injection, die intraperitoneale und die subcutane.

Gegenwärtig beschränken wir uns ausschliesslich auf die letztere, obwohl dieselbe nicht die am meisten und namentlich nicht die am schnellsten wirksame ist. Auch unsere Angaben über die experimentelle therapeutische Behandlung von *Thieren* beziehen sich dementsprechend nur auf die *subcutane* Injection des Serums.

Was dabei die Wahl der Applicationsstellen betrifft, so nehmen wir jetzt gänzlich Abstand von den Injectionen am Rücken. Nicht blos tritt hier bei der Injection von grossen Flüssigkeitsmengen nicht selten eine grössere Empfindlichkeit auf in Folge des

Liegens auf den gespannten Hautpartien mit auseinandergedrängtem Unterhautzellgewebe, sondern wir haben uns auch überzeugt, dass die Aufsaugung des Serums sehr viel besser und schneller von anderen Körperstellen aus erfolgt. Als ganz vorzüglich geeignet fand Herr Dr. ROTTER die Injection in der Gegend der MOHRENHEIM'schen Grube. Demnächst kann man mit Vortheil die Oberschenkel und die Seitengegenden am Rumpf als Applicationsstellen wählen.

Von der Injection an solchen Körpertheilen, die in ausgesprochener Weise vom Tetanus ergriffen sind, beispielsweise am Bauch bei stark gespannter Bauchmuskulatur, müssen wir abrathen. In Folge des Reizes, der durch die veränderten Druckverhältnisse nach der Injection auf die tetanischen Muskeln einwirkt, werden leicht beunruhigende Zuckungen ausgelöst; die Erwägung aber, welche möglicherweise Jemand trotzdem zur Wahl solcher Stellen veranlassen könnte, dass nämlich eine local günstige Wirkung hierbei eher erzielt werde, findet in unseren Experimenten keine Stütze; *das Tetanusheilserum wirkt nicht local, sondern blos von der Blutbahn aus.*

Zur Ausführung der Einspritzungen nehmen wir KOCH'sche Ballonspritzen mit 10 ccm Inhalt und mittelweite, aber feste Kanülen, die sich nicht leicht verbiegen. Vor der Entleerung überzeugen wir uns immer erst, dass die Kanüle unter der Haut frei beweglich ist.

Wir spritzen an jede Stelle nicht weniger als 25 bis 50 ccm ein, indem wir nach Entleerung der ersten 10 ccm die Kanüle stecken lassen und die neugefüllte Spritze dann wieder aufsetzen.

Zur Reinigung und Sterilisirung der Spritze genügt Folgendes: *Nach* dem Gebrauch derselben werden Spritze und Kanüle zuerst mit abgekochtem Wasser, dann mit Alkohol und zuletzt mit Aether durchgespült. *Vor* dem jedesmaligen Gebrauch ist die Spritze mit Alkohol und hinterher mit Aether durchzuspülen.

Die Aufsaugung von sogar 50 ccm an ein und derselben Stelle eingespritzten Serums erfolgt sehr schnell; von der Mohrenheim'schen Grube aus schon in weniger als einer Stunde, und es steht nichts im Wege, dass man bei etwaigen Injectionen an den folgenden Tagen dieselben Stellen wiederwählt; irgend welche unerwünschten Nachwirkungen haben wir seit der Anwendung von *carbolsäurehaltigem* Serum nicht beobachtet.

Der Wahl der Carbolsäure als conservirendem Mittel für das Heilserum ist eine grosse Reihe von Voruntersuchungen voraufgegangen.

In Gemeinschaft mit Herrn Dr. Knorr hatte ich Gelegenheit, dieselben an einem sehr reichlichen Serum-Material auszuführen.

Vor mehreren Monaten nämlich entschloss sich Herr Prof. Schütz, ein gesundes tetanusimmunes

Pferd durch vollständige Blutentnahme zu tödten. Es ist dies dasselbe Thier (Brauner Wallach II.), mit dessen Serum die Versuche angestellt sind, welche aus Wiesbaden von mir und Dr. Frank, ferner von Prof. Ehrlich (in seinem »Ammenversuch«) und von Kitasato (an seinen mit Holzsplittern inficirten Mäusen) publicirt sind.

Wir gewannen dabei 30 Liter Blut mit einem Immunisirungswerth von ca. 1 : 500 000 und konnten damit ausgiebige Versuche nach jeder Richtung anstellen.

Von den hier in Betracht kommenden Ergebnissen habe ich nun zu erwähnen, dass zur Conservirung des aus dem Blute gewonnenen *Serums* ein Gehalt von 0,5 pCt. Carbolsäure sich als ausreichend erwies; für die Conservirung des von den Cruormassen abfiltrirten *Blutes* dagegen nicht.

Aber auch im Serum kann, wenn dasselbe nicht ganz frei von rothen Blutkörperchen ist, nach längerem Stehen und namentlich auch bei häufigerem Oeffnen der Gefässe, der Gehalt von 0,5 pCt. Carbolsäure ungenügend zur Conservirung werden und wir entschlossen uns daher, einen Theil des Blutes und des Serums mit stärkerem Carbolgehalt zu versehen.

Da zeigte sich jedoch, dass ein Carbolsäuregehalt von 0,75 pCt. und darüber zu einer allmählichen Abnahme des Wirkungswerthes führt und so waren wir genöthigt, uns nach anderen Conservirungsmitteln umzusehen.

Herr Dr. Knorr wird in der Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten hierüber einen genauen Bericht erstatten, und ich kann mich damit begnügen, hier nur die praktisch wichtigsten Endergebnisse zu resümiren.

Dieselben lassen sich dahin zusammenfassen, dass wir auf die Anwendung der Carbolsäure nicht verzichten können.

Zwar haben wir mit 9 pCt. Alkohol im Serum, mit Aether und mit anderen Mitteln gleichfalls beachtenswerthe Resultate bekommen; indessen für unsere praktischen Zwecke, nämlich

1. das Serum steril zu erhalten,
2. bei der Injection dem Serum ein Antisepticum mitzugeben, welches vom Hauteinstich aus nachträgliche Infection der unter der Haut liegenbleibenden Blutbestandtheile verhindert,
3. die toxische Wirkung des Conservirungsmittels und eine entzündliche Reizung der Injectionsstelle auf ein Minimum zu reduciren,
4. die schädliche Einwirkung auf die Heilkörper möglichst zu vermeiden,

haben wir bessere Mittel, als die Carbolsäure, nicht gefunden.

Eine Concurrenz mit derselben hat nur das *Chloroform* ausgehalten.

Die Vortheile, welche das letztere bietet, nutzen wir nun in der Weise aus, dass wir ausser der Carbolsäure (0,5 pCt.), dem in grösseren Gefässen

aufbewahrten Serum und Blut noch ½ bis 1 Volumprocent Chloroform hinzusetzen.

Auf diese Weise erhalten wir das Serum ganz sicher steril, ohne dass wir bei der Injection von 100 ccm, selbst wenn diese Menge an *einem* Tage applicirt wird, die von der Pharmakopoe pro die gestattete Carbolsäuredosis zu überschreiten brauchen.

Ich habe zwar genügende Veranlassung zu der Annahme, dass bei kräftigen und bis auf den Tetanus gesunden, erwachsenen Menschen auch eine erheblich grössere Carbolsäuredosis keinen Schaden anrichten würde. Mit Rücksicht aber auf die Thatsache, dass schwächliche und an Organkrankheiten leidende Personen empfindlicher sind, gehe ich über 100 ccm mit 0,5 pCt. Carbolsäure = 0,5 g Carbolsäure nicht hinaus.

Wenn ich, wie schon erwähnt wurde, in Ausnahmefällen die Serumdosis steigere, so gebe ich den Ueberschuss über 100 ccm ohne Carbolsäure.

Ob carbolsäurefreies Serum bei genügender Sorgfalt in Bezug auf alle antiseptischen Cautelen ganz ohne alle Bedenken ist, wage ich nicht zu entscheiden. Einmal sah ich bei Anwendung desselben Abscesse entstehen, zweimal scharlachähnliche Erytheme mit Temperatursteigerungen. Obwohl die Heilung des Tetanus trotzdem eintrat, so würde ich doch mich nur in Nothfällen zur weiteren Anwendung carbolsäurefreien Serum's entschliessen.

Bluthaltiges Serum gebe ich nicht ab; auch abgesehen davon, dass der Blutfarbstoff in einem von mir beobachteten Falle unter der Haut liegen blieb, und der Rücken des Patienten, an welchem die Injection erfolgt war, in Folge der Hämoglobinzersetzung wie grün und blau geschlagen aussah, hindert mich daran der Umstand, dass die Resorption bluthaltigen Serums sehr viel schlechter erfolgt als die des blutfreien; auch ist eine nachträgliche Infection der Applicationsstelle in Folge des längeren Liegenbleibens der Blutbestandtheile weniger leicht auszuschliessen.

Die Menge von ca. 20 Liter Blut von dem obenerwähnten getödteten Pferde, die nach der Serumausscheidung aus den 30 Litern übrig blieb, und welche Herr Professor Schütz mir gütigst überlassen hat, verwenden Herr Dr. Knorr und ich zu wissenschaftlichen Untersuchungen. Der grösste Theil davon wird in eingetrocknetem, bezüglich in ausgefälltem Zustand von uns conservirt und zu Extractionsversuchen verwerthet. Möglicherweise können später einmal die daraus zu extrahirenden Heilkörper in noch besserer Weise zur Behandlung des Menschen dienen als jetzt das Serum.

Eine Ueberführung des *Serums* in trockne Form und die hinterherige Wiederauflösung oder Suspension in einer Flüssigkeit zum Zweck der hypodermatischen Behandlung des Menschen haben wir aufgegeben. Es ist uns bis jetzt nicht gelungen, auf diese Weise

die Heilkörper in concentrirterem Zustande *gelöst* zu bekommen, als das ursprünglich im Serum, aus dem sie herstammen, der Fall war; solange das aber nicht erreichbar ist — und wir glauben, dass erst nach der *Isolirung* der Heilkörper daran gedacht werden kann — hat die Ausfällung mittelst irgend welchen chemischen Proceduren gar keinen praktischen Werth; ja, in Anbetracht des Umstandes, dass wir uns keine Lösung der Heilkörper denken können, die mehr physiologisch und dem menschlichen Blut mehr adaequat ist als das Blutserum, muss man die Fällung und Wiederauflösung mit differenten Lösungsmitteln geradezu als Verballhornisirung ansehen.

Ich habe mit Herrn Dr. Knorr ausgiebigsten Gebrauch von diesen chemischen Proceduren gemacht, aber ausschliesslich zum Zweck des *wissenschaftlichen* Studiums der im Blute enthaltenen Heilkörper.

Wenn ich in den voraufgegangenen Erörterungen weniger, als es sonst üblich ist, darauf eingegangen bin, was von anderen Seiten in diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Beziehung über den Tetanus geschrieben ist, so ist das dem Umstande zuzurechnen, dass ich mich bei meinen experimentellen Studien daran gewöhnt habe, womöglich nur solche Resultate zur Grundlage für positive Behauptungen zu machen, von deren Thatsächlichkeit ich mich durch *eigene* Beobachtung

überzeugt habe, so dass ich die Verantwortung für dieselben übernehmen kann.

Es wäre gewiss Unrecht, den Werth litterarischer Studien und den Werth der Casuistik zu unterschätzen. Man kann dadurch zweifellos äusserst nutzbringende Anregung für die eigene Arbeit bekommen. Darüber hinaus zu gehen, nach Art der Sammelforschungsmethode aus vielfach von einander abweichenden Angaben einer grossen Zahl von Beobachtern die Diagonale zu ziehen und diese dann als die Quintessenz des Wissens zu proclamiren, halte ich für sehr gewagt. Im günstigsten Fall bekommen wir dabei Resultate von Wahrscheinlichkeitsrechnungen; in der Regel aber ist das Ergebniss mit den Worten auszudrücken: »Es kann so sein, es kann aber auch anders sein.«

Wenn man die so lange Zeit andauernden Schwankungen in der Beurtheilung der Jenner'schen Schutzpockenimpfung, der Lister'schen Wundbehandlung, der Pasteur'schen Tollwuthheilung und der Koch'schen Tuberkulosetherapie berücksichtigt, und wenn man erwägt, dass die schliesslich sich bahnbrechende Anerkennung solcher epochemachenden Leistungen nicht einem zuletzt erlangten Verständniss ihrer wissenschaftlichen Begründung und ihrer innern Wahrheit zu verdanken ist, sondern einem mehr oder weniger blinden Autoritätsglauben, dann wird man diese meine Vorsicht auch gerechtfertigt finden.

Ausser dieser Vorsicht halte ich die weitere für angebracht, dass ich frühzeitig darauf aufmerksam mache, wenn ich sehe, wie durch weniger sorgfältig vorbereitete und durch weniger gut fundirte Heilversuche, die andere Autoren mit meinem Heilverfahren vornehmen und vornehmen lassen, dasselbe in Gefahr kommt, bei solchen Medicinern, die kein fachmännisches Urtheil in diesen Fragen haben, discredirt zu werden.

In diesem Sinne habe ich schon vor längerer Zeit die Verantwortung abgelehnt für die aus Italien mitgetheilten Heilungen solcher tetanuskranker Menschen, die mit Tizzoni'schem Tetanus-Antitoxin behandelt worden sind.

Im März dieses Jahres sagte ich in meiner (mit Dr. Frank veröffentlichten) Arbeit (Deutsche medic. Wochenschrift 1892 No. 16) hierüber Folgendes:

»Wir glauben, dass wir mit einem solchen Serum, welches Mäuse zu *heilen* imstande ist, auch den tetanuskranken Menschen, und den noch sicherer retten können.

Aber wir würden uns nicht entschliessen, die Behandlung eines Menschen früher vorzunehmen, als bis wir den *Heilwerth* experimentell vorher an Thieren festgestellt haben.

Es ist ja möglich, dass die von Tizzoni und Cattani mitgetheilte Heilungen wirklich der Serumbehandlung zuzuschreiben sind, trotzdem, soweit sich aus den Publicationen dieser Autoren erkennen lässt, ihre aus

dem Serum gewonnene Substanz kaum einen sicheren Immunisirungswerth, geschweige denn einen Heilwerth besass; und man kann auch mannigfache Gründe für die Behandlung einer so schrecklichen Krankheit wie des Wundstarrkrampfes anführen, selbst wenn die experimentelle Begründung des Heilverfahrens nicht erbracht worden ist.

Ein solches Vorgehen hat jedoch eine grosse Gefahr. Es kann vorkommen, und, wie wir glauben es wird ganz gewiss dabei vorkommen, dass das Mittel versagt. Den anfänglichen Hoffnungen und dem ersten Enthusiasmus folgt dann die Enttäuschung und der Skepticismus, und das an sich berechtigte Verfahren geräth in unverdienten Misskredit.

Wir gedenken aus diesem Grunde die experimentelle Begründung unserer Heilmethode soweit auszudehnen, dass die Anwendung derselben auf den Menschen auf eine sichere Basis gestellt ist und wir bitten eindringlichst, unser Heilverfahren nicht zu verurtheilen, wenn sich herausstellen sollte, dass die von anderer Seite unternommenen Heilversuche nicht viel mehr leisten als das, was man bisher mit allerlei Mitteln erzielt hat.«

Wie sehr diese Mahnung am Platze war, mag u. A. folgender Passus aus der September-Nummer der »Therapeutischen Monatshefte« (1892 Heft 9 S. 438) beweisen. Prof. Albertoni aus Bologna, also aus derselben Universitätsstadt, in welcher Tizzoni's Institut sich befindet, sagt da:

„Das immunisirte Kaninchenserum wurde zum ersten Male von BAGINSKI bei einem tetanuskranken Kinde verwendet, welches dem Leiden erlag. In diesem Falle könnte man einwenden, dass die injicirte Serummenge sehr klein war. RÉNON behandelte in der Klinik DIEULAFOY's in Paris zwei Tetaniker; einem injicirte man 57 ccm, dem anderen 80 ccm defibrinirten Blutes eines (?) Kaninchens, welches nach der Methode VAILLARD's refractär gemacht worden war. In beiden Fällen trat der Tod ein. Während das Kaninchenserum bei Mäusen sich bewährte, (?) beim Menschen dagegen sich unwirksam erwies, verwendeten TIZZONI und CATTANI bei Tetanikern Serum von immunisirten Hunden, welches mit Alkohol gefällt und in Pulverform dargestellt worden war. Diesem Pulver, welches verbürgte Fälle von Tetanus beim Menschen geheilt haben soll, fehlte die Eigenschaft, die Thiere selbst, aus denen es gewonnen wird, zu heilen.

Die Erklärung für diese Erfolge, welche paradox erscheinen, ist die früher angeführte; es handelt sich um Fälle, welche auf jede Weise heilen. Denn fast in allen Fällen war bereits die erste Woche verstrichen, die Temperatur war unbeträchtlich erhöht, die Athmung ging ziemlich ungehindert von statten. Ein Todesfall, welcher sich in Imola nach drei Injectionen von je 0,25 cg Antitoxin ereignete, wurde nicht bekannt gegeben, damit nur die günstigen Ergebnisse ohne weitere Berücksichtigung und Entwickelung des wirklichen Grundes der Erfolge in die Oeffentlichkeit dringen. Auch hinsichtlich des jüngsten Falles, den Dr. FINOTTI anführt und dessen Heilung er blos dem Antitoxin zuschreibt, weil keine anderen Heilmittel angewendet wurden, müssen wir bemerken, dass sofort an die Wunde ein Jodoformverband angelegt wurde. SORMANNI hält aber diese locale Behandlung beim Tetanus fast für specifisch. Nach den Untersuchungen von VAILLARD und BONGET

werden nämlich mittelst des localen antiseptischen Verbandes die anderen Mikroorganismen, welche zugleich mit dem Tetanusbacillus eingedrungen sind, vernichtet, und hiermit ein wichtiger Factor der zerstörenden Wirkungen des Tetanusbacillus eliminirt.

Erwägt man genau die klinischen und experimentellen Ergebnisse, so verdient der Gebrauch des Chlorals noch immer den Vorzug u. s. w.“

Die durch Fragezeichen von mir incriminirten Stellen; die Verwerthung ferner von Litteraturangaben Seitens Albertoni's für seine Argumentation, ohne danach zu fragen, was dieselben überhaupt beweisen *sollen* und beweisen *können*, namentlich die Nichtberücksichtigung der Thatsache, dass weder in dem Baginski'schen noch in den Rénon'schen Fällen auch nur qualitative Angaben über den *Heil*-werth des angewendeten Serums gemacht sind, sprechen mir dafür, dass Professor Albertoni bei seiner schliesslichen Verurtheilung des neuen Heilverfahrens über die experimentellen Grundlagen desselben entweder nicht genügend orientirt ist, oder dass er nicht die wünschenswerthe Objectivität dabei wahrt; einen Vorwurf der letzteren Art kann ich ihm auch nicht ganz ersparen, wenn er im Eingang seiner Mittheilung statistische Angaben über die Tetanusprognose bringt, dabei eine Mortalität von blos 21,1 pCt. für den Tetanus des Menschen herausrechnet und darauf hin nun seine Schlussfolgerungen macht.

Am 13. Mai 1892 hat in der chirurgischen

Gesellschaft zu Bologna ausser Albertoni sich auch noch Novi über die Tetanusbehandlung mit Heilserum ausgesprochen, und wenn man sich die in Bologna vorgebrachten Argumente dieser beiden Autoren für ihre abfällige Kritik näher ansieht, so kann Fräulein Cattani darin nicht Unrecht gegeben werden, dass sie die Competenz dieser Kritiker bemängelt (La Riforma medica 1892 Band II. S. 769 ff.).

Sehen wir uns objectiv die hier in Frage kommenden Thatsachen an, so ist es ganz unbegreiflich, wie Albertoni zu dem Endresultat kommen kann, dass die Chloralbehandlung der Tizzoni'schen Tetanusbehandlung vorzuziehen sei.

Da Albertoni die Statistik der mit Tizzoni'schem Antitoxin behandelten Fälle kennt, und da nach dem Tenor seines Referats nicht anzunehmen ist, dass er etwas unberücksichtigt gelassen haben würde, was diese Statistik in ungünstigem Licht hätte erscheinen lassen können, so dürfen wir wohl die Zahlen der Beurtheilung zu Grunde legen, die er selbst angiebt, also neun behandelte Fälle, davon acht Heilungen und ein Todesfall, das macht eine Mortalität von 11,1 pCt.; Albertoni mag nun die chloralbehandelten Fälle so günstig gruppiren wie er will, eine so geringe Mortalität wird er schwerlich herausbekommen; also daraufhin kann er die Chloralbehandlung nicht als überlegen hinstellen. Ein anderer Massstab für die Beurtheilung kann von der experimentellen Be-

gründung hergenommen; nach dieser Richtung sind mir positive experimentelle Resultate der Chloralbehandlung nicht bekannt und Albertoni wohl auch nicht. Das Tizzoni'sche Mittel hatte aber doch wenigstens *qualitativ* seine Fähigkeit documentirt, auf die Tetanuserkrankung einen specifischen Einfluss auszuüben.

Da möglicherweise ich selbst durch meine Bemängelung der experimentellen Begründung von Tizzoni's Heilversuchen am Menschen die Veranlassung zu Albertoni's Kritik gegeben habe, so fühle ich mich verpflichtet, gegenüber solchen wenig sachgemässen Urtheilen zu betonen, dass *klinischerseits* über die Beweiskraft der bisherigen Heilresultate der Tizzoni'schen Tetanusbehandlung wohl ein »non liquet«, aber nicht eine Verurtheilung am Platze ist.

Meine Einwände liegen ausschliesslich auf experimentellem Gebiet und sind in meiner Auffassung begründet, dass wir mit solchen qualitativen Nachweisen einer specifischen Heilwirkung, mit welchen Tizzoni sich begnügt, uns nicht zufrieden geben dürfen.

Wenn ich hier etwas näher darauf eingehe, so muss ich zunächst vorausschicken, dass sich mir kaum irgendwo in den experimentellen Arbeiten Tizzoni's ein Anlass bietet, seine thatsächlichen Angaben zu bezweifeln.

Speciell seine wichtigen und interessanten Mittheilungen über experimentelle Ergebnisse, den Te-

tanus betreffend, welche Tizzoni in seiner Publication »Ueber die experimentelle Immunität gegen den Tetanus« (Internationale Beiträge zur wissenschaftlichen Medicin, Rud. Virchow's Festschrift Band III. S. 31 ff.) bringt, kann ich auf Grund eigener Untersuchungen über die gleichen Fragen im Allgemeinen als ein Muster exacter Arbeit bezeichnen.

Dieses anerkennende Urtheil darf mich jedoch nicht bestimmen, nun alles zu übersehen oder zu verschweigen, was nach meinem Dafürhalten Irrthümliches in den *Schlussfolgerungen,* die Tizzoni aus seinen Experimenten zieht, enthalten ist.

Nach dieser Richtung hat sich ja, wie ich aus der neuesten Publication von Tizzoni und Cattani (»Alcune questioni relative all' immunità pel tetano« Riforma medica Band III. S. 495 ff.) ersehe, namentlich in Bezug auf die grosse Differenz zwischen der zur Immunisirung und der zur Heilung erforderlichen Dosirung, eine gewisse Annäherung an die von mir gemachten Angaben vollzogen.

Indessen es bleiben doch noch eine Reihe von verschiedenen Auffassungen bezüglich der Natur der Heilkörper und bezüglich dessen, was durch dieselben erreicht werden kann, bestehen, die so wesentlicher Art sind, dass ich eine Auseinandersetzung hierüber für unvermeidlich halte.

Eine Verständigung hierüber wird nicht wenig erschwert, durch den Umstand, dass der Wirkungswerth des Heilserums von Tizzoni auf andere Weise

bestimmt wird als von mir. Während ich nämlich zur einheitlichen Werthbestimmung *weisse Mäuse* wähle, nimmt Tizzoni hierzu *Ratten*.

Ursprünglich war wohl Tizzoni's Wahl von Ratten durch die irrthümliche Annahme desselben bedingt, dass ich mit Kitasato, in unseren ersten Versuchen, gleichfalls mit diesen Thieren gearbeitet hätte. In der Virchow'schen Festschrift (Band III. S. 34) sagt er nämlich: »Zuletzt ist es dann noch Behring und Kitasato gelungen, auf Ratten mittels Einimpfung von Serum aus einem Kaninchen, welches sie künstlich gegen den Tetanus immun gemacht hatten, die Immunität gegen diese Krankheit . . . zu übertragen.«

Nachdem jetzt aber Tizzoni weiss, dass dem nicht so ist, muss wohl ein anderer Grund für die Beibehaltung der Ratten bestimmend sein.

Ich finde denselben darin, dass Ratten leichter zu immunisiren und zu heilen sind als andere, mehr für Tetanus empfängliche Thiere, und kann mich dafür auf die eigenen Angaben Tizzoni's stützen, welche auf S. 44 (l. c.) enthalten sind. T. erwähnt daselbst insbesondere, dass sein Antitoxin keine Wirkung auf Meerschweinchen und Kaninchen zeige; in meinen Versuchen dagegen hat sich ausnahmslos ergeben, dass mit einem Serum, welches Mäuse zu immunisiren und zu heilen im Stande ist, auch bei allen anderen Thieren gegenüber dem Tetanus die gleichen Erfolge erzielt werden können; ich habe das nicht blos für Meerschweinchen und Kaninchen,

sondern auch für Hammel und Pferde feststellen können; man muss nur für diese grösseren Thiere entsprechend grössere Mengen des Mittels nehmen.

Schon bei anderen Gelegenheiten habe ich darauf hingewiesen, wie werthvoll es für eine gegenseitige Verständigung ist, dass ein einheitliches Princip für die zahlenmässige Bestimmung der Wirkung des Heilserums gewählt wird.

Ganz besonders nothwendig aber erweist sich dieselbe jetzt, wo das Mittel auf den Menschen angewendet werden soll.

Wir haben ja bei Vorprüfungen gar kein anderes Kriterium für die Leistungsfähigkeit der hier in Frage kommenden Heilkörper, als ihre Wirkung auf Versuchsthiere. Wenn aber Tizzoni sich auch weiterhin mit solchen ungenügenden und blos qualitativen Werthbestimmungen an Ratten bgenügen will, blos deswegen, weil vielleicht dadurch die Minderwerthigkeit seines Antitoxins im Vergleich zu dem von mir hergestellten Tetanusheilserum unzweideutig zu Tage tritt, so kann doch dadurch gewiss nicht der Sache gedient sein.

Nur diesem Umstande einer mangelnden quantitativen Werthbestimmung seines Antitoxins an für den Tetanus leicht empfänglichen Thieren kann ich es zuschreiben, wenn Tizzoni in der Steigerung der Wirksamkeit desselben nicht weiter kommt und sogar positiv folgende Behauptung aufstellt (Rif. medic. l. c. S. 498):

»Per ultimo dallo studio di parecchi animali vaccinati contro il tetano, crediamo di poter concludere che il potere curativo del siero, quando abbia raggiunto un certo limite non vada più oltre e che non sia possibile di farlo aumentare nemmeno continuando le injezïoni vaccinanti a dosi sempre maggiori e a brevi intervalli.«

Also über einen gewissen Grad der Leistungsfähigkeit des Serums kann man nicht hinauskommen und diese Grenze habe Tizzoni schon jetzt erreicht!

Nun, ich schätze nach dem was Tizzoni bis jetzt über sein Tetanusheilmittel publicirt hat, den Immunisirungswerth desselben nach meiner Rechnung auf *höchstens* 1 : 10 000; ich kann aber mit gleichen Quantitäten meines Heilserums, wenn meine obige Schätzung richtig ist, mindestens 1000 mal mehr leisten als Tizzoni. Wenn derselbe bei seinen Kaninchen und Hunden nicht weiter kommt, warum versucht er es dann nicht, wie ich, mit anderen Thieren?

Sollte ich mich aber täuschen, und sollte Tizzoni's Antitoxin ebenso wirksam sein, wie mein Heilserum, so wäre es gewiss sehr zweckmässig, wenn Tizzoni zur Ermöglichung eines Vergleiches den Immunisirungswerth an *Mäusen* mittheilte, was um so leichter ausführbar ist, als an Mäusen sich zweifellos leichter arbeiten lässt als an Ratten.

Als den folgenschwersten Irrthum Tizzoni's muss ich es aber bezeichnen, wenn er (l. c. S. 508) als

Frucht theoretischer Erwägungen uns mittheilt, dass die Heilkörper je nach ihrer Herstammung von verschiedenen Thieren, beispielsweise von Herbivoren und Carnivoren, verschiedene Eigenschaften und Wirkungen besitzen. Ich habe bis jetzt auch nicht die geringsten Anhaltspunkte für eine solche Annahme gefunden; ich kenne nur Verschiedenheiten derselben je nach der Concentration ihrer Lösung in der Flüssigkeit, in welcher sie sich befinden.

Tizzoni beruft sich für seine Annahme auf Buchner (l. c. S. 508): E che la diversa affinità zoologica possa esser di molta importanza nella siero-terapia, ci è provata anche dalle recenti osservazioni del Buchner, il quale ha stabilito che non solo i corpuscoli, come da tempo è noto, ma anche quegli speciali composti chimici del sangue, a cui questo deve il suo potere battericida e antitossico, vengono ad essere alterati dal sangue di un animale straniero, e in modo veramente rapido, dal sangue dei diversi animali.«

Ich verstehe nicht, wie es Tizzoni entgehen konnte, dass die Ausführungen Buchner's über die Beeinflussung der *Antitoxine* durch fremde Blutarten weiter nichts sind, als apriorische Behauptungen ohne experimentelle Grundlage, und dass Buchner in Sachen der Blutserum*therapie*, soviel aus seinen Publicationen zu erkennen ist, keine eigenen Erfahrungen besitzt.

Nachdem nun aber einmal Tizzoni in Folge von

irrthümlichen Schlussfolgerungen aus seinen an sich ganz richtigen Experimenten auf eine Vervollkommnung und auf eine vermehrte Leistungsfähigkeit des Tetanusheilserums glaubte verzichten zu müssen, musste mit zwingender Nothwendigkeit der Versuch von ihm gemacht werden, dasselbe so wie es ist, oder auf irgend eine Weise auf ein geringeres Volum gebracht, für den Menschen zu verwenden, falls er nicht überhaupt auf die Versuche am Menschen verzichten wollte.

Von diesem Standpunkt aus steht und fällt der praktische Werth seiner Tetanustherapie mit dem Erfolg oder Misserfolg der ersten Heilversuche.

Bei mir liegt die Sache ganz anders. Als ich die ersten Beobachtungen am Menschen zu der Zeit machte, wo das Serum erst einen Immunisirungswerth von 1 : 50000 hatte, und wo ich Mäuse noch nicht heilen, sondern blos immunisiren konnte, da fand ich diesen Wirkungswerth für praktische Zwecke noch ungenügend; in Folge dessen wartete ich mit weiteren Versuchen bis die Wirkung sich erheblich gesteigert hatte.

Die letzten Heilversuche am Menschen sind mit einem Heilserum gemacht, welches einen Immunisirungswerth von 1 : 1 000 000 hat; inzwischen habe ich aber schon wieder die Leistungsfähigkeit auf's 10fache steigern können, und es wird sich ja zeigen, was ich mit diesem Serum ausrichten kann, welches bei Mäusen und Meerschweinchen auch schon sehr

vorgeschrittene und acute Fälle von Tetanus ganz sicher zu heilen vermag.

Sollte mir auch dieses Serum noch nicht für *alle* Fälle genügen, so warte ich eben wieder eine erhebliche Steigerung der Heilkraft des Serums ab, ehe ich ein abschliessendes Urtheil über die Grenze der Leistungsfähigkeit meines Tetanusheilmittels für die Behandlung von tetanuskranken Menschen abgebe.

Bis jetzt habe ich nicht die geringste Veranlassung zu der Annahme, dass der Tetanus des Menschen schwerer zu heilen ist, als der von Mäusen.

Sollte aber in der That, was ich nicht glaube, die Unmöglichkeit eintreten, den Wirkungswerth zu vermehren, bevor noch das Tetanusheilserum allen unseren Anforderungen genügt, dann, aber auch erst dann würde die Aufgabe für mich an die Reihe kommen, die Tetanusheilkörper von den unwirksamen Bestandtheilen des Serums zu isoliren und von der isolirten Heilsubstanz stärker wirksame Lösungen herzustellen, als diejenige ist, in welcher dieselbe sich im Blut und im Serum befindet.

Zum Schluss mag noch die Anweisung an dieser Stelle einen Platz finden, welche ich in Bezug auf den Gebrauch des Tetanusheilserums und über die Bedingungen, unter welchen dasselbe abgegeben wird, denjenigen Aerzten übermittle, welche von mir Serum für Heilzwecke beim Menschen erhalten.

Die genaue Beschreibung der Anwendungsweise in dem von Herrn Dr. ROTTER mitgetheilten Falle giebt zu den in der Anweisung enthaltenen Vorschriften viele praktisch wichtigen Ergänzungen.

Hauptsächlich aus diesem Grunde hat auf meinen Wunsch Herr Dr. ROTTER sich entschlossen, seine Arbeit mir zur Publication zu überlassen.

»Gegenwärtig ist für eine Anzahl von tetanuskranken Menschen Heilserum in genügender Menge vorhanden.

Die Anfragen, ob dasselbe im einzelnen Falle abgegeben werden kann, sind zu richten an Herrn MEINHARDT, *Berlin,* Charitee-Strasse 1.

Das Serum hat einen solchen Werth, dass für einen erwachsenen Menschen bei nicht zu rapidem Verlauf 100 ccm zur *Heilung* ausreichen.

Beifolgendes Serum ist in der Weise subcutan zu injiciren, dass beim Erwachsenen innerhalb 24 Stunden an fünf Stellen je 20 ccm eingespritzt werden, bei Personen unter 16 Jahren je 10 ccm und unter sechs Jahren je 5 ccm. Als Injectionsstellen sind zu wählen die beiden Bauchseiten, die beiden *Pectorales* und event. die *Oberschenkel;* als Spritze empfiehlt sich am meisten eine von LAUTENSCHLÄGER, *Oranienburgerstr. 54,* zu liefernde KOCH'sche Spritze à 10 ccm und ist dieselbe der Sendung

beigefügt. Die Spritze ist vor dem Gebrauche zuerst mit Alkohol und dann mit Aether zu reinigen; ebenso sind die Injectionsstellen mit Alkohol und Aether abzuwaschen.

Das Serum enthält 0,5 Procent Carbolsäure; es wird reactionslos resorbirt. Die Carbolsäure hat keinerlei ungünstige Nebeneinwirkungen in der hier in Frage kommenden Menge.

Bevor die Behandlung begonnen wird, sind durch Venaesection 20 ccm Blut in einem mit Korkstopfen zu verschliessenden Glasgefäss aufzufangen, in welchem am Boden 0,5 ccm Chloroform liegen müssen. Ebenso wird gebeten, 100 ccm Urin vor der Behandlung in einer Flasche mit 1 ccm Chloroform aufzufangen. Blut und Urin bitte ich alsbald an Herrn Dr. Knorr, im Institut zur Erforschung der Infectionskrankheiten, *Berlin,* Charitee-Strasse 1 zur bacteriologischen Untersuchung zu senden.

Einen Bericht über den Krankheitsverlauf erbitte ich fünf Tage nach Beginn der Behandlung, gleichzeitig mit demselben bitte ich wiederum 20 ccm Blut und 100 ccm Urin vom fünften Tage nach Beginn der Behandlung mitzusenden. Bezüglich der *Publication* wird die Beschreibung des *Krankheitsverlaufs* der Klinik beziehungsweise dem behandelnden Arzt überlassen, wobei jedoch die *Stelle* an welcher die Publication erfolgt und besonders auch der *Zeitpunkt* für dieselbe mit dem Unterzeichneten zu vereinbaren ist.

Ueber genauere Eigenschaften des Heilserums wird auf Wunsch Auskunft gegeben; eine Benutzung desselben zu anderen Zwecken als zur Behandlung des Menschen behält sich der Unterzeichnete selbst vor. Das Serum wird unentgeltlich abgegeben. Herr Lautenschläger berechnet für Verpackung, Porto und Spritze den Selbstkostenpreis.«

gez.: *Dr. Behring.*

III.

Ein mit Tetanus-Heilserum behandelter Fall von Wundstarrkrampf

nebst kritischen Bemerkungen über die Blutserumtherapie

von

Dr. J. Rotter,

Chirurgischem Oberarzt am St. Hedwig-Krankenhause zu Berlin.

Die Arbeiten Behring's, welche die Heilkraft des Blutserums von Thieren, die gegen Tetanus und Diphtherie immunisirt wurden, erwiesen haben, sind im Bereich des Laboratoriums jetzt soweit gefördert, dass Versuche mit den neu entdeckten Heilkörpern auch an Menschen vorgenommen werden können. Indem ich die Veröffentlichungen Behring's über die Blutserumtherapie als im allgemeinen bekannt voraussetze, will ich hier aus denselben nur jene Ergebnisse kurz anführen, welche dem Kliniker den Schluss erlauben, dass jetzt die Zeit gekommen ist, wo die Brücke vom Thierexperiment zur Therapie am Menschen geschlagen werden darf.

Schon beim Beginn seines Studiums über die Beschaffenheit des heilenden Blutserums schenkte

Behring einer Eigenschaft desselben besondere Aufmerksamkeit, welche für die Art der therapeutischen Verwendung eine fundamentale Wichtigkeit besitzt. Es zeigte sich, dass nicht wie bei der Vaccine eine beliebige kleine Menge von Serum Heilwirkungen vollbringen könne, sondern dass die Menge desselben in einem bestimmten Verhältniss zum Körpergewicht des zu heilenden Thieres stehen müsse.

Die Quantität, welche von den in der ersten Zeit seiner Arbeiten verwandten kleinen Versuchsthieren, wie Mäusen und Kaninchen zu gewinnen war, konnte nach seinen Berechnungen nicht hinreichen, um für die Behandlung des Menschen das nöthige Serum zu liefern. Deshalb mussten die Versuche an grösseren Thieren, an Pferden und Hammeln hinzugefügt werden. Aber selbst diese hätten schwerlich zu praktisch verwerthbaren Resultaten geführt, wenn ihm nicht eine zweite Eigenschaft des Blutserums der immunisirten Thiere zu Hilfe gekommen wäre welche darin besteht, dass sich die heilende Kraft des Blutes um so mehr steigert, je längere Zeit und je intensiver das Versuchsthier immunisirt wurde. Beispielsweise vermag man mit 1 g Serum von einem seit wenig Wochen tetanus-immunisirten Thiere nur ein inficirtes Thier von 100 g Körpergewicht vor dem Tetanustode zu schützen, während nach Verlauf von weiteren Wochen und Monaten das immunisirte Thier ein Serum liefert, von welchem 1 g im Stande ist, ein inficirtes Thier von 500 oder 1000 g Gewicht

zu retten. Im Laufe eines Jahres ist nun BEHRING soweit gekommen, dass ihm Pferde ein Serum liefern, welches einen Immunisirungswerth von 1 : 1 000 000 besitzt, das bedeutet also ein Serum, von welchem 1 g genügt, um 1000 Thiere mit je 1000 g Körpergewicht zu immunisiren. Dieses Zahlenverhältniss bezieht sich auf die Immunisirung eines Thieres gegen die tödtliche Minimaldosis bei noch nicht ausgebrochener Krankheit. Wird das Serum aber zu Heilzwecken im engeren Sinne benutzt, d. h. um einen bereits bestehenden Tetanus zur Heilung zu bringen, dann muss eine viel grössere Menge des Serum, und zwar mindestens die tausendfache, einverleibt werden.*) Das Serum mit dem *Immunisirungswerth* von 1 : 1 000 000 besitzt demnach höchstens einen *Heilwerth* von 1 g auf 1000 g Körpergewicht.

Uebertragen wir nun die durch das Experiment gefundenen Werthe auf den Menschen, so würden bei dem Durchschnittsgewicht desselben von 75 kg zum mindesten 75 g Heilserum nothwendig sein. Diese Minimaldosis würde bei solchen Tetanusfällen ausreichen, bei welchen eine zwar tödtlich wirkende, aber nicht zu schnell verlaufende Infection vorläge und die Erkrankung erst kurze Zeit ausgebrochen wäre. Handelt es sich aber um einen Starrkrampf, in welchem die Infection eine schwere, das Krankheitsbild bereits weiter vorgeschritten ist, dann müssen

*) BEHRING und FRANK, Deutsche medicin. Wochenschrift 1892, No. 16.

weit grössere Mengen von Heilserum einverleibt werden. Ob die Ergebnisse der experimentellen Forschung sich auf den Menschen übertragen lassen, und in wie weit sie, wenn übertragbar, modificirt werden müssen, darüber können uns keine Klügeleien hinweg helfen, sondern einzig und allein die Erfahrung am Krankenbett. Um Versuche an denselben zu machen, dafür aber sind die Vorbereitungen im Laboratorium jetzt hinreichend weit gediehen, denn von den Pferden, welche Behring in Gemeinschaft mit Prof. Schütz in der thierärztlichen Hochschule zu Berlin gegen Tetanus immunisirt hat, können mit Leichtigkeit und des öfteren nicht nur die oben berechnete Minimaldosis von 75 g, sondern noch viel grössere Mengen von Heilserum entnommen werden. Zudem ist der Immunisirungswerth desselben inzwischen noch gesteigert worden, und wird voraussichtlich in Zukunft noch weit höhere Grade erreichen, so dass mit viel geringeren Mengen von Serum die gleichen Erfolge zu erzielen sein werden.

Als ich am 26. Juli im Krankenhaus einen Fall von Tetanus traumaticus vorfand, wandte ich mich daher an Herrn Stabsarzt Behring, der mir mit dankenswerther Bereitwilligkeit das nöthige Heilserum zur Verfügung stellte.

Der Patient Friedrich Müller, 25 Jahre alt, Pferdewärter in Schöneberg, erlitt am 6. Juli 1892 durch einen eisernen Haken der Deichselkette eine 4 cm lange Risswunde in der Hautfalte zwischen Daumen und Zeigefinger. Schon 15 Minuten später wurde die Wunde von einem Arzte mit Carbol ausgewaschen,

genäht und verbunden und soll nach acht Tagen ganz verheilt gewesen sein.

Am 14. Juli bemerkte Patient eine gewisse Steifigkeit der Finger der linken Hand, welche er nur mit einiger Mühe auf und zu machen konnte. Trotzdem ging er vom 17. wieder seiner Arbeit nach.

Am 21. Juli entwickelte sich Trismus, Beschwerden beim Schlucken und Halsschmerzen. Das Allgemeinbefinden war so stark gestört, dass Patient das Bett aufsuchen musste.

Am 22. Juli Trismus stärker, Schlucken noch schwieriger. Erschwertes Aufsitzen (Betheiligung der Rumpfmuskeln). 24. Juli Oppressionsgefühl beim Versuch aufzusitzen, Steifigkeit in den Beinen. 26. Juli Abends Aufnahme ins Krankenhaus. 27. Juli: Mittelgrosser, untersetzter, muskelstarker Mann. Die Narbe zwischen linkem Daumen und Zeigefinger etwa 3 cm lang, bildet einen fast knorpelharten bleistiftdicken Strang, der auf Druck wenig empfindlich ist.

Die linke Hand ist so steif wie bei Todtenstarre, Streckung der Finger gelingt weder activ noch passiv vollkommen. Muskeln des Vorderarms und Oberarms hart contrahirt.

Der Trismus gestattet das Einführen des kleinen Fingers zwischen die Zahnreihen. Beim Sprechen werden die Zahnreihen fest übereinander gehalten; Schlucken ohne Beschwerde, Starre in den mimischen Gesichtsmuskeln, in welchen hie und da leichte Zuckungen wahrzunehmen sind, Mundwinkel nach unten gezogen, Lidspalten klein, Augenbrauen nach oben gezogen, Stirnhaut gefaltet. — Rechter Arm ganz frei. Muskulatur des Nackens, des Rückens und Bauches fühlt sich hart an. Der Opisthotonos erlaubt leicht das Durchschieben der geballten Faust zwischen Bettunterlage und Rücken. Bauch leicht abgeflacht. Beim Versuch des Patienten sich aufzurichten, erscheint der ganze Rumpf nur aus einem unbiegsamen Stück zu bestehen. — Wasserlassen beschwerlich. Beine wenig betheiligt, das linke mehr als das rechte. Patellarreflexe gesteigert.

Urin eiweiss- und zucker-frei.

Starke Schweisse — Sudamina.

Temperatur und Puls in der ganzen Krankheit normal.

28. Juli. Nach einer schlaflosen Nacht hat sich das Allgemeinbefinden des Patienten, der sich schwer krank fühlt und

den Ernst seiner Lage erkennt, wesentlich verschlechtert und die Muskelstarre hat überall zugenommen. Die Zahnreihen können kaum 1 cm von einander entfernt werden, Kopf, Hals und Rumpf sind so steif wie ein Stück Holz. Beim Versuche sich zu bewegen starkes Oppressionsgefühl, Dyspnoe. Auch an den Beinen hat die Steifigkeit zugenommen, besonders links.

Auf Nadelstiche am linken Vorderarm werden klonische Zuckungen am Arm und der linken Seite ausgelöst.

Excision der Narbe und Entnahme von Blut durch Venaesection aus dem linken Arm. Ich will gleich hier bemerken, dass Mäuse, denen der excidirte Narbenstreifen, — der im Innern eine Reihe Schmutztheilchen enthielt, — eingeimpft wurde, nicht an Tetanus erkrankt sind.*)

Gegen Mittag wurde dem Patienten 66 g Pferdeblutserum, dem 0,5 pCt. Carbolsäure zugesetzt war, an vier Stellen unter die Rückenhaut injicirt.

Am Abend erhielt der Patient 0,01 Morphium subcutan, — später kein Narkoticum mehr.

29. Juli. Nachts einige Zuckungen im Rücken, sonst Stat. idem. — Injectionsstellen sind leicht schmerzhaft.

II. Injection von 50 g Pferdeblutserum (frisch entnommen mit dem Immunisirungswerte von 1 zu 1 000 000; auch die späteren Injectionen geschehen mit gleichem Serum) Einstich in der Gegend des musc. pectoral. maj. sinistr. subcutan, in der Weise, dass die Spitze der Spritze nach verschiedenen Richtungen geschoben wird. Geringe Schmerzempfindlichkeit.

30. Juli. Patient giebt an, sich wesentlich besser zu fühlen. Seine Stimmung ist hoffnungsfreudig. Trismus, Nackenstarre und Steifigkeit der Beine sind etwas geringer geworden, aber unbedeutend. Keine Zuckungen mehr.

III. Injection. 45 g Serum in die linke MOHRENHEIM'sche Grube. Sämmtliche Stiche und die Stellen, wo injicirt worden ist, ganz reactionslos.

31. Juli. Wesentliche Besserung: Trismus $2^1/_2$ cm, der Gesichtsausdruck weniger starr. Nacken fast frei. Patient sitzt mit Hilfe des Bettriemens mit einigen Schwierigkeiten auf, also

*) Ueber die im Anschluss an den Fall vorgenommenen bacteriologischen Untersuchungen wird s. Zeit Dr. ANGELO KNORR berichten.

bedeutende Besserung der Rücken- und Bauchstarre. Opisthotonos geringer. Oppressionsgefühl beim Aufsitzen gering. Beine freier, Reflexe noch gesteigert.

IV. Injection. 50 ccm Serum in die rechte und linke MOHRENHEIM'sche Grube.

31. Juli. Status idem.

V. und letzte Injection. 50 ccm Serum in der Gegend des Muscul. pectoral. maj.

In den folgenden Tagen gingen die Tetanuserscheinungen ganz allmählich zurück, in der Art, dass das linke Bein und der Nacken bis zum 4. August frei waren, die Schweisse am 6. aufhörten, nachdem in der Nacht vom 5. bis 6. August der Patient von einem heftig juckenden quaddelartigen Ausschlag an den Beinen, besonders den Oberschenkeln befallen worden war (Urticaria?). Trismus und Contracturen der Gesichtsmuskeln, des rechten Beines und des Rückens verschwanden bis zum 8. August.

Am 9. verliess Patient das Bett.

In den folgenden Tagen wurden auch die Bauchmuskeln weich. Als der Patient am 17. August aus dem Krankenhause entlassen wurde, liess sich noch eine leichte Rigidität in der linken Hand und dem linken Vorderarm feststellen, welche bis zum 22. August verschwand.

Im Anschluss an die Krankengeschichte möchte ich zunächst hervorheben, dass durch dieselbe die volle Gefahrlosigkeit der Einverleibung selbst grosser Mengen — nämlich von 250 g — von BEHRING'schem Tetanusheilserum für den Menschen bewiesen ist. Eine irgendwie schädliche Einwirkung auf den Allgemeinzustand wurde in keiner Weise beobachtet. Das Einspritzen der Flüssigkeit unter die Haut verursachte beim ersten und zweiten Male dem Patienten einige Schmerzen und Aufregung, was wohl von der

damals noch gesteigerten Reflexerregbarkeit des Kranken abhing. Die späteren Injectionen wurden ohne Schmerzensäusserungen ertragen. Dem subcutanen Gewebe gegenüber verhielt sich das Blutserum wie eine ganz indifferente Flüssigkeit; 50 g in *eine* Hauttasche auf einmal injicirt, wurden in wenig Stunden unter kurz angewandter leichter Massage zur Resorption gebracht, ohne dass das Gewebe irgend welche Reizung erfuhr. Um eine entzündliche Reaction zu vermeiden, wird es eben immer darauf ankommen, dass bei der Entnahme vom Versuchsthier keine Verunreinigung vorkommt und die Injection ganz aseptisch ausgeführt wird. Der Zusatz von 0,5 pCt. Carbolsäure wirkte in keiner Weise störend auf das Allgemeinbefinden.

Um uns ein Urtheil darüber zu verschaffen, was bei unserem Patienten die Blutserum-Behandlung geleistet hat, müssen wir die Prognose feststellen, welche dem Falle vor der ersten Einspritzung nach unsern allgemeinen klinischen Erfahrungen über Tetanus zukommt. Es handelt sich in vorstehender Beobachtung um einen Fall von Wundstarrkrampf, bei welchem sich am achten Tage nach der Verletzung, die mit der Infection zusammenfällt, die ersten Symptome des Tetanus, nämlich Starre der Muskeln des verwundeten Armes, entwickelten,

am 15. Tage Trismus,

am 16. Tage Starre der Bauch- und Rückenmuskeln,

am 18. Steifigkeit der Beine hinzutraten, Erscheinungen, welche sich bis zum 22. und besonders am Tage vor der ersten Injection unter unserer Beobachtung noch deutlich steigerten.

Die Incubationszeit betrug demnach acht Tage, die Entwicklung des Tetanus in fortdauernder Progredienz 14 Tage bis zum Beginn der Einspritzungen. Von da ab sehen wir die tetanischen Erscheinungen zwei Tage ziemlich unverändert stillstehen, und dann sich ganz allmählich zurückbilden.

Die Prognose einer Tetanuserkrankung hängt aber im wesentlichen ab

1. von der Dauer des Incubationsstadiums,
2. von der Schnelligkeit der Entwicklung des Krankheitsbildes.

Je kürzer die Zeit ist zwischen der Verletzung, i. e. Infection und dem Ausbruch des Tetanus, um so ungünstiger sind die Aussichten auf Genesung.

Richter bringt in seiner »Allgemeinen Chirurgie der Schussverletzungen im Kriege« 1877 S. 845 für diesen Gesichtspunkt eine Statistik über 224 Fälle, aus welcher wir ersehen, dass von 25 Fällen, bei welchen der Tetanus zwischen dem 1. bis 5. Tage nach der Verletzung ausbrach, 1 Fall geheilt wurde = 4 pCt., und von

Fällen					pCt.
91	mit einem	Incubationsstadium	von 6—10 Tagen	geheilt wurden	4,4
54	„ „	„	„ 11—15 „	„ „	27
20	„ „	„	„ 15—20 „	„ „	45
15	„ „	„	über 20 „	„ „	20.

Ein ähnliches Resultat liefert eine englische Statistik von POLAND, aus welcher ROSE*) mittheilt, dass von 25 Fällen, bei welchen der Tetanus zwichen dem 1. bis 5. Tage nach der Verletzung ausbrach, 1 Fall geheilt wurde = 4 pCt., und von

Fällen									pCt.
61	mit	einem	Incubationsstadium	von	1 - 10	Tagen	geheilt	wurden	3,3
44	„	„	„	„	10—22	„	„	„	25
6	„	„	„	über	22	„	„	„	50.

Diese Zahlen zeigen uns, dass bei einer Incubationzeit von 1—10 Tagen die Prognose eine so schlechte war, dass fast alle starben, während bei längerer Incubationszeit sich die Aussichten für die Tetanuskranken sehr viel günstiger gestalteten, indem ein Viertel bis die Hälfte derselben genesen sind.

Der zweite Punkt, welcher für den Ausgang des Leidens von Bedeutung ist, bezieht sich auf die Schnelligkeit der Entwicklung des Krankheitsbildes.

Bei den sogenannten acuten Formen werden im Verlauf von wenig Stunden oder 1—2 Tagen die Muskeln des ganzen Körpers (die Arme ausgenommen) von der tetanischen Starre im höchsten Grade befallen und der Tod tritt fast regelmässig in den ersten 5—8 Tagen ein.

In manchen Fällen geht dieser acut einsetzende Tetanus in einen chronischen über, wenn zur anhaltenden Contractur der Muskeln anfallsweise klo-

*) E. ROSE über den Starrkrampf PITHA BILLROTH 1874, Bd. I Abthlg. II S. 90.

nische und tonische Convulsionen hinzukommen. Mit zunehmender Reflexerregbarkeit geht ein Nachlass der Starre einher. Viele dieser Fälle gehen aber in den Anfällen an Circulations- und Respirationsstörungen, oder allmählich an Entkräftung zu Grunde.

In günstigen Fällen schwindet im Verlauf von Stunden, Tagen bis sechs oder acht Wochen die tetanische Starre immer mehr, während gleichzeitig die Stösse seltener und gelinder werden (Rose).

Die dritte Form, — der Tetanus mitis genannt, — zeichnet sich dadurch aus, dass die Symptome allmählich auftreten, oft mit einem Prodromalstadium von mehreren Tagen, in welchem die Patienten über Schmerzen und Ziehen und eine gewisse Schwerbeweglichkeit der Glieder klagen. Die Starre der Muskeln ist weniger stark ausgesprochen und tritt oft hinter den elektrischen Schlägen zurück, welche als vornehmlichstes Symptom das Bild beherrschen. Ein günstiger Ausgang ist nicht selten.

Die leichtesten Fälle endlich sind diejenigen, in welchen nur mässiger Trismus und Nackenstarre vorhanden sind — (localisirter Trismus Richter) — welche fast nie tödtlich enden, wenn auch der Kranke 3—6 Wochen unter diesen Symptomen zu leiden hat. Die acute Form des Tetanus besitzt fast regelmässig ein kurzes Incubationsstadium, die chronische ein längeres, deshalb lässt sich die obenangeführte Statistik in einfacher Weise auf die einzelnen klinischen Formen übertragen.

Im Allgemeinen (Richter) ist die Prognose des Starrkrampfes summarisch genommen eine sehr trübe. Von 717 durch Kriegsverletzungen bedingten Fällen dieses Leidens starben 631 = 88 pCt., genasen 40 = 12 pCt.; von den 40 geheilten Fällen litten 13 an localisirtem Tetanus.

Wenden wir die oben angeführten Erfahrungsgrundsätze auf unsern Fall an, so stempelt zwar das relativ kurze Incubationsstadium von 8 Tagen denselben zu einem schwereren, aber die Art der Entwicklung der tetanischen Erscheinungen innerhalb 14 Tagen bis zur ersten Injection war eine so allmähliche, und das ganze Krankheitsbild ein so wenig stürmisches, dass wir den Fall zu der milderen Form des Tetanus rechnen müssen, welche gewisse Aussichten auf spontane Heilung gewährt. Der Fall ist also für die Wirksamkeit der Blutserumtherapie nicht direkt beweisend, weil auch ohne die Anwendung derselben nach unseren Erfahrungen die Genesung nicht ausgeschlossen war. Trotzdem muss ich gestehen, dass der Verlauf des Falles in mir den Eindruck erweckt hat, dass die Injectionen des Blutserums denselben günstig beeinflusst haben, und zwar aus dem Grunde, weil die Tetanussymptome bis zur ersten Injection und zumal am Tage vor derselben auffallend progredient waren — von da ab aber zuerst stationär blieben und dann rasch zurückgingen. Ein solcher Fall für sich *allein* beweist wenig, aber schon eine kleine Reihe von zehn, vielleicht von

fünf weiteren Beobachtungen wird uns Klarheit über die Wirksamkeit der Behring'schen Methode am Menschen bringen — handelt es sich ja beim Tetanus um eine Krankheit, welche im Durchschnitt eine Mortalität zwischen 80—90 pCt. hat, und die in ihrer acuten Form so gut wie immer tödtlich verläuft. Von dieser letzteren Form würde ein einziger Fall beweisend sein.

Aber man wird nicht verlangen dürfen, dass wenn die Injectionen erst wenig Stunden vor dem Tode ausgeführt werden, oder wenn in schweren Fällen nicht hinreichend grosse Mengen Serum, worüber uns erst die Erfahrung genauere Belehrung geben wird, angewandt wurden, stets Genesung eintreten müsse. Wenn nach dieser Richtung in der ersten Zeit ungünstige Erfahrungen gemacht werden, so darf deshalb nicht gleich das Vertrauen auf die Methode sinken. Solche Fälle sollten vielmehr ebenso, wie die günstig verlaufenden der Oeffentlichkeit frühzeitig übergeben werden, damit wir möglichst schnell die Indicationen und die Dosirungen beim Menschen kennen lernen.

Ich habe oben gesagt, dass schon eine kleine Reihe von geheilten Tetanusfällen Auskunft über die Verwendbarkeit der Blutserumtherapie geben, und dass ein einziger acuter Tetanusfall bereits volle Beweiskraft erhalten würde.

Im Verlauf des letzten Jahres sind nun aus Oberitalien und Innsbruck acht Fälle von Wund-

starrkrampf veröffentlicht worden, welche mit dem Antitoxin von Tizzoni-Cattani behandelt wurden und sämmtlich in Heilung übergingen. Da diese Fälle nur theilweise und sehr aphoristisch in den deutschen Fachblättern wiedergegeben worden sind, dürfte an dieser Stelle eine etwas ausführlichere Besprechung derselben angezeigt sein.

Tizzoni hat das Princip der Blutserumtherapie den ersten Publicationen Behring's entnommen, aus dem Blut eines gegen Tetanus immunisirten Hundes durch Alkohol die wirksamen Bestandtheile als grauweisses Pulver ausgefällt und dem Menschen in wässeriger Suspension einspritzen lassen. — Inwieweit das Ausfällen mit Alkohol zweckmässig ist, lasse ich hier als gleichgiltig für unsere Betrachtung ausser Acht.

Ich habe in der Einleitung dieses Artikels auseinandergesetzt, welcher Unterschied zwischen dem Immunisiren eines Thieres gegen Tetanus und dem Heilen eines bereits erkrankten tetanusempfänglichen Thieres besteht; dass der *Heil*werth des Serums erst beginnt, wenn mindestens das tausendfache von der zum Immunisiren nothwendigen Dosis angewandt wird. Desshalb brauchte Behring lange Zeit, bevor er bei seinen grossen Versuchsthieren einen so hohen Immunisirungsgrad und solche Mengen von Serum erzielte, dass sie zum Heilen des tetanuserkrankten Menschen ausreichen.

Während uns in Behring's Arbeiten das schritt-

weise zielbewusste Vorgehen Vertrauen auf seine Methode abzwingt, können wir nicht das Gleiche von dem Vorgehen Tizzoni's sagen, denn derselbe ist zur Anwendung seines aus Hundeserum gewonnenen Antitoxin am Menschen übergegangen zu einer Zeit, als ihm die Immunisirung von Thieren gegen Tetanus nur mangelhaft, — die *Heilung* von tetanuserkrankten Thieren überhaupt nicht gelang. Tizzoni schreibt nämlich in der Festschrift für R. Virchow 1891 S. 54.

»Auch durch die Injection einer grossen Menge von Antitoxin kaum nach Beginn der Tetanussymptome und in einigen Versuchen durch in der Folge mehrmals wiederholte Injection ist es mir nie gelungen, in irgend einer Weise den Verlauf des Tetanus zu beeinflussen und zwar obgleich ich durch Injection von ganz geringfügigen Mengen Gift stets versuchte eine sehr langsame Form der Tetanus-Intoxication zu erhalten«.

Serum von immunisirten Kaninchen zeigte nur immunisirende Kraft bei Ratten, erwies sich dagegen unwirksam bei Kaninchen.

Seit dieser Publication hat Tizzoni weitere Mittheilung über die Immunisirung und den Heilwerth mit seinem Hundeserum erst in jüngster Zeit erfolgen lassen; auch danach scheint es, als ob er Heilresultate nur bei Ratten erhalten kann.

Trotz der Zweifel, welche bei diesen ungenügenden experimentellen Daten auftauchen, würden wir

uns doch der Macht der klinischen Thatsachen beugen, die in den acht Fällen mit acht Heilungen gelegen sind, wenn wir wüssten, dass ausser diesen acht glücklich verlaufenen Beobachtungen nicht auch noch andere Fälle behandelt worden sind, welche tödtlich endeten und der Oeffentlichkeit noch nicht übergeben wurden.

Sehen wir uns aber die acht geheilten Fälle*) näher an, so finden wir einen prognostisch ganz ungünstigen, einen acuten Fall, nicht unter denselben.

	Ausbruch des Tetanus nach der Verletzung	Beginn der Injection nach dem Ausbruch des Tetanus
im Falle	I am 12. Tage	am 11. Tage = 23 Tag
„ „	II „ 14. „	„ 14. „ = 28 „
„ „	III „ 10. „	„ 15. „ = 25 „
„ „	IV „ 12. „	„ 4. „ = 16 „
„ „	V „ 11. „	„ 10. „ = 21 „
„ „	VI „ 10. „	„ 2. „ = 12 „
„ „	VII „ 8. „	„ 7. „ = 15 „
„ „	VIII „ 15. „	„ 1. „ = 16 „

Die Zahlen beweisen hinreichend, dass die

*) GAGLIARDI, Primo caso di tetano curato con l'antitossina di TIZZONI-CATTANI Riforma medica 1892 II. S. 5.
SCHWARZ, Secondo caso, Rif. med. 1891 October 15.
PACINI, Terzo caso, Rif. med. 1892 No. 4.
FINOTTI, Vierter Fall, Wiener klinische Wochenschrift I. 1892.
TIZZONI, Quinto caso, Gazetta degli Ospitali 1892 No. 88.
TARUFFI, Sechster Fall, Centralbl. f. Bacteriologie 1892 Bd. XI. S. 625.
CASALI, Siebenter Fall, Centralbl. für Bacteriologie 1892/3 S. 56.
FINOTTI, Ottavo caso, Rif. med. 1892. II. S. 866.

Incubationszeit eine recht lange war. Fall III mit dem Latenzstadium von acht Tagen erwies sich in der Entwicklung als einer der leichtesten, indem die Körpermusculatur nur theilweise (Trismus, Befallensein der Gesichtsmuskeln, leichte Steifigkeit im verletzten Bein, Schmerzen im Rücken) ergriffen wurden.

Auch in den übrigen Fällen zeigen die Zahlen schon, dass die Entwicklung des Starrkrampfes einen langsamen, nirgends einen acuten Verlauf nahm. Im Fall VIII, wo die Injectionskur bereits am ersten Tage nach dem Ausbruch begonnen wurde, bildete sich in den folgenden sechs Tagen, während die Injectionen täglich 1—2 Mal wiederholt wurden, der Tetanus erst vollständig aus.

Ich lasse die Krankengeschichte kurz folgen: Am ersten Tage des Ausbruches des Tetanus nur Trismus und Schmerzen im linken Arm. Am zweiten Tage Trismus stärker, Starre des M. sternoscleidomast. und des Abdomens. Am dritten Tage Beginn der Rückenstarre. Active Bewegungen der Beine etwas erschwert. Am vierten Tage complete Nackenstarre, Rücken stark gespannt. Fünfter Tag Krampfanfälle. Am sechsten Tage ganze Muskulaturstarre, starke Verschlimmerung. Am siebenten Tage Wendung zur Besserung.

Ausserdem lässt sich noch in drei weiteren Fällen eine Verschlimmerung der tetanischen Erscheinungen nach Beginn der Injectionskur feststellen und zwar

im Falle I sechs Tage lang, im Falle III zwölf Tage lang und im Falle IV fünf Tage lang. In letzterem Falle blieben die Erscheinungen noch sechs Tage auf gleicher Höhe.

Die Wendung zur Besserung der Krankheit vollzog sich von Beginn der Injectionskur abgerechnet

in Fall I am 6. Tage,
„ „ II bald,
„ „ III „ 12. Tage,
„ „ IV „ 11. „
„ „ V subjectiv bald, objectiv nach einigen Tagen,
„ „ VI nachdem der Zustand einige Tage stationär geblieben,
„ „ VII bald,
„ „ VIII am 7. Tage.

Aus dieser Tabelle ersehen wir, dass der Rückgang der Erscheinungen in vier Fällen 6—12 Tage nach Beginn der Injectionen, vier Mal kurze Zeit nachher eingetreten ist.

Die definitive Lösung der Muskelstarre erfolgte vom Tage der Besserung ab gerechnet in 3 bis 10 Tagen, einmal in vier und einmal in sechs Wochen.

Wenn man sich eine Reihe von Krankengeschichten spontan geheilter Tetanusfälle durchliest, so gewinnt man den Eindruck, dass sich dieselben nicht wesentlich von den mit Antitoxin behandelten unterscheiden.

Mein Resumé lautet demnach dahin, dass, —

weil die acute Form hier fehlt, — kein Fall für sich für die heilende Wirkung des Antitoxin Tizzoni's beweisend sein kann. Sollten aber bisher nur diese acht Fälle behandelt, sämmtliche geheilt und kein ungünstig verlaufener Fall der Oeffentlichkeit vorenthalten worden sein, dann müssten wir denselben eine gewisse Beweiskraft zugestehen. Wie grosse Zufälligkeiten sich im Uebrigen in solch kleine Statistiken einschleichen können, lehren u. a. die Erfahrungen, welche Socin gesammelt und in seinen »Kriegschirurgischen Erfahrungen« 1872 veröffentlicht hat. Unter zwölf Fällen von Tetanus, welche er beobachtete, waren vier acute Fälle, von denen drei tödtlich verliefen, drei Fälle der milderen Form und fünf Fälle von localisirtem Tetanus. Die letzten acht gelangten alle zur Heilung. Socin sagt selbst, dass ihm ein glücklicher Zufall diese hohen Heilungsprocente zugespielt habe.

Deshalb möchte ich an den Schluss die Mahnung stellen, kühl und objectiv die einzelnen Fälle zu beobachten, auch die unglücklich verlaufenen zu publiciren, dann werden wir am ehesten vor Trugschlüssen und Enttäuschungen bewahrt bleiben.

Aus dem pathologischen Institut des Herrn Prof. SCHÜTZ
in der thierärztlichen Hochschule zu Berlin.

IV.

Ueber Heilwirkungen des Tetanusheilserums bei tetanuskranken Schafen und Pferden

von

Behring und Casper.

In der Publication des Herrn Prof. SCHÜTZ »Versuche zur Immunisirung von Pferden und Schafen gegen Tetanus« (Zeitschr. für Hygiene und Infectionskrankheiten Band XI 1892 S. 69 ff) ist unter No. 3 »*Schimmelwallach*« ein Pferd aufgeführt, dessen Immunisirung gegen Tetanus am 13. November 1891 begonnen worden ist.

Dasselbe ist seit mehreren Monaten soweit immunisirt, dass es auch von 100 ccm sehr virulenter Tetanus-Bouilloncultur und noch mehr, in 1 bis 2 Tagen subcutan injicirt, nicht mehr krank wird. Die letzte Cultur, welche wir an demselben Tage, an welchem sie diesem Pferde eingespritzt wurde, auf ihren Wirkungswerth prüften, tödtete weisse Mäuse innerhalb von 3 bis 4 Tagen bei einer Injection von nur 0,00005 g. Um diese Dosis appliciren zu können, mussten wir die Cultur sehr stark verdünnen;

um in 0,1 ccm diese fünf Centimilligramm einzuspritzen, war eine Verdünnung von 1 : 20000 nothwendig. Wir haben uns gewöhnt, den Wirkungswerth auf das Körpergewicht der Thiere zu berechnen, für welche wir denselben prüfen; danach war also die tödtliche Minimaldosis für weisse Mäuse 1 zu 4 Millionen. Es gehört diese Cultur, welche zur Zeit ihrer Prüfung schon acht Tage mit 0,6 pCt. Carbolsäuregehalt gestanden hatte, zu den virulentesten bezw. zu den giftigsten, die wir überhaupt bis jetzt in Händen gehabt haben.

Nach der Injection grosser Mengen von derartigen Culturen zeigt nun unser Schimmel weder bald nachher, noch später irgend welche krankhaften Veränderungen, die äusserlich wahrnehmbar wären; die Beulen, welche an den Injectionsstellen zuerst sich abheben, sind schon nach 2 bis 3 Tagen reactionslos verschwunden; die Munterkeit und Fresslust bleibt die gleiche, und so könnte man glauben, dass der Organismus dieses Thieres durch solche Menge Tetanusgift nicht im mindesten mehr alterirt wird, von welcher der 10 000. Theil genügt, um ganz sicher ein nicht immunisirtes Pferd zu tödten.

Und doch haben wir ganz zweifellose Kriterien dafür, dass dem nicht so ist.

Einmal deutet häufig eine leichte Temperatursteigerung um ca. 1° C, die 1 bis 2 Tage lang andauert, auf reactive Vorgänge im Organismus des Pferdes hin.

Weiter aber zeigt sich eine ganz regelmässige Veränderung der Blutbeschaffenheit im Gefolge der Injectionen, die ihren deutlichsten Ausdruck in der veränderten Art der Serumausscheidung nach Eintritt der Gerinnung findet. Während nämlich bei gesunden Pferden und ausserhalb der Reactionsperioden auch bei unserem Schimmel schon 12 bis 24 Stunden nach der Blutentnahme die Serumausscheidung grösstentheils beendet ist, sodass die abgeschiedene ganz klare bernsteingelbe Flüssigkeit, die den Blutkuchen und die darauf sitzende Speckhaut umspült, 25 bis 30 pCt. der gesammten Blutmenge beträgt, geht die Serumabscheidung viel langsamer vor sich, wenn vorher die Behandlung mit Tetanuscultur stattgefunden hat; und sie ist ausserdem dadurch verändert, dass die ausgepresste Flüssigkeit den Blutkuchen nicht frei beweglich umspült, sondern in einem Netz von Fibrinfäden hängt. Erst nach 2 bis 3 Tagen setzt sich eine erheblichere Serumquantität ab, die an den folgenden Tagen dann noch langsam zunimmt. Aber wenn man auch noch solange wartet, mehr als 10 pCt. werden kaum jemals abgeschieden, falls die Blutentnahme während der ersten acht Tage nach der Behandlung vorgenommen war. Später kehrt dann allmählich der Gerinnungsprocess wieder zur Norm zurück; jedoch erst in der dritten Woche nach der Behandlung kann man auf normale Verhältnisse in dieser Beziehung rechnen.

So interessant uns diese Veränderungen sind, welche auf eine länger dauernde Reactionsperiode schliessen lassen, so treten sie in ihrer Wichtigkeit doch für uns sehr zurück hinter eine Veränderung des Blutes, welche an der Wirkung desselben auf andere tetanusinficirte Thiere erkannt werden kann.

Auf jede solche Reactionsperiode folgt nämlich schliesslich eine Vermehrung des Immunisirungswerths des Blutes von unserem Schimmel und zwar ist diese Vermehrung um so bedeutender, je stärker die Reaction war, und je länger sie angedauert hatte. Aber man kann die unangenehmsten Enttäuschungen erleben, wenn man sich nicht genau mit der Art des Zustandekommens der Steigerung des Immunisirungswerthes vertraut gemacht hat. Gesetzt den Fall, wir würden, nachdem zur Einleitung der neuen Reactionsperiode am 24. September cr. die letzte Injection gemacht ist, am 25. Blut entnommen und das daraus gewonnene Serum einem anderen Individuum zu Heilzwecken eingespritzt haben, so konnte es passiren, dass das letztere nicht blos keinen Vortheil davon gehabt hätte, sondern sogar, dass dadurch der Krankheitsverlauf verschlimmert worden wäre, trotzdem *vor* dieser neuen Reactionsperiode, nämlich bis zum 19. September cr., der Heilwerth ein so bedeutender war, dass man mit dem Serum tetanuskranke Schafe und Pferde heilen konnte. Wir drücken den Grad der therapeutischen Leistungsfähigkeit durch Angabe des Immunisirungs-

werthes für Mäuse aus; und dieser betrug bis zum 19. September mindestens 1 : 10 Millionen. In Folge von sehr vielen Blutuntersuchungen in den verschiedenen Phasen der Reactionsperiode wissen wir nun, dass während der ersten 8 bis 10 Tage nach der letzten Tetanusgift-Application, wenn dieselbe zu deutlicher Fiebersteigerung und zu den oben beschriebenen Veränderungen des Gerinnungsprocesses geführt hatte, nicht blos keine Steigerung des Immunisirungswerthes stattzufinden braucht, sondern sogar eine Verringerung desselben eintreten kann; und bei *sehr* starker Reaction kann es geschehen, dass am ersten und zweiten Tage nach der letzten Gifteinspritzung der Immunisirungswerth des Blutes ganz geschwunden ist. Ja es ist sogar möglich, dass an Stelle von immunisirenden Substanzen tetanuserzeugende im Blute die Oberhand bekommen haben.

Da es nicht gut angängig ist, bei einem uns so werthvollen Thiere, welches jahrelang noch Dienste leisten soll, Tag für Tag Blutentziehungen zu machen, um den Gang dieser Veränderungen genau zu verfolgen, so haben wir noch nach anderen Mitteln gesucht, darüber Rechenschaft zu erhalten; und da hat uns die Urinuntersuchung, welche wochenlang täglich vorgenommen wurde, sehr werthvolle Aufschlüsse gegeben. Es zeigte sich, dass beim Eintritt sehr starker Reactionen die immunisirenden Substanzen, welche wir vor der

Einleitung einer neuen Reactionsperiode durch Einspritzung von Urin in die Bauchhöhle tetanusinficirter Mäuse, nachweisen konnten, nicht blos verschwanden, sondern dass sogar Tetanus*gift*wirkungen bei gesunden Mäusen durch die Urininjectionen hervorgerufen wurden; es geschah das nur selten, ist jedoch in unzweifelhafter Weise von uns constatirt worden.

Nach 8 bis 10 Tagen haben wir regelmässig mindestens die alte Höhe des Immunisirungswerthes im Blute wieder vorgefunden, und von da ab beginnt dann ein langsames weiteres Steigen, das ungefähr so lange anhält, bis der Gerinnungsprocess und die Serumausscheidung wieder ganz normal geworden sind.

Nachdem wir diese Verhältnisse einmal kennen, wird es ohne Weiteres verständlich sein, dass wir die Blutentnahmen zu Heilzwecken nicht willkürlich vornehmen dürfen, sondern darauf Rücksicht nehmen müssen, wann die letzten Gifteinspritzungen gemacht sind. Vor Ablauf von drei Wochen entschliessen wir uns jetzt nur schwer dazu. Es wird aber auch verständlich sein, wie nothwendig es ist, dass man jedes neu entnommene Blut für sich auf seinen Immunisirungswerth prüft, wenn man dasselbe für praktische Zwecke gebrauchen will.

Um auf das vorher citirte Beispiel zurückzukommen, würden wir demnach bei unserem Schimmel, trotzdem sein Blut am 19. September einen

Wirkungswerth von 1 : 10 Millionen hatte, nicht überrascht gewesen sein, wenn dieser Werth am 25. auf den 100. oder 1000. Theil zurückgegangen wäre. Wir rechnen aber darauf, dass Mitte October dieser Werth mindestens auf 1 : 100 Millionen gestiegen sein wird.

Von dem Immunisirungswerth des Blutes ist es abhängig, wie in der ersten Arbeit dieser Publication auseinandergesetzt worden ist, welche Heileffecte wir von demselben zu erwarten haben.

Als nun die Untersuchung von ca. drei Liter Blut, welche dem Schimmel Ende August und Anfang September cr. durch Aderlass entnommen waren, einen Immunisirungswerth von ca. 1 : 10 Millionen ergeben hatte, und als wir fanden, dass mit diesem Blut und dem daraus gewonnenen Serum bei Mäusen auch weit vorgeschrittener Tetanus geheilt werden konnte, hielten wir es an der Zeit, die heilende Leistungsfähigkeit auch an grossen Thieren festzustellen.

Die Vorversuche wurden von dem einen von uns (Behring) an vier Schafen ausgeführt. Ein Schaf, welches sehr stark tetanisch war, konnte mit 100 ccm nicht gerettet werden; es ging acht Stunden später an typischen Tetanus zu Grunde. Der Tetanus bei diesem Thiere erstreckte sich nicht blos auf die Extremitäten und die Kiefermuskulatur, sondern auch auf die Muskeln des Rumpfes; die Bauchmuskulatur

war schon 36 Stunden vor der Serumeinspritzung vom Tetanus ergriffen. Aderlassblut, welches sechs Stunden vor der Einspritzung entnommen wurde, machte Meerschweinchen tetanisch, wenn es in einer Menge von 1,0 ccm unter die Haut gespritzt wurde.

Da die Unschädlichkeit des diesem Schafe injicirten Serums für andere Schafe erwiesen war, so können wir sagen, dass das Stadium der Tetanuserkrankung mindestens schon soweit bei Beginn der Behandlung vorgeschritten war, dass dieselbe frühestens acht Stunden vor Eintritt des Todes eingeleitet wurde. Sehr bemerkenswerth ist es, dass bei diesem Thier bis zehn Stunden vor dem Tode keine Temperatursteigerung zu constatiren war.

Ein zweites Schaf hatte am 10. September von einer mit Chloroform aufbewahrten Tetanusbouilloncultur, von welcher die tödtliche Minimaldosis für Mäuse ca. 1 : 2000 betrug, 1 ccm bekommen. Für andere Schafe von demselben Alter (1/2 Jahr) und Gewicht (32 kg) war dies eine sicher tödtliche Dosis.

Dieses Thier hatte vor der Einspritzung eine Temperatur von 39,7°. Am Abend des 10. September stieg die Temperatur auf 40°, am 11. auf 40,2°, am 12. Morgens auf 40,4°; von da ab bis zum 13. Morgens erfolgte ein Temperaturabfall auf 40,0°, und gleichzeitig zeigten sich allgemeine Krankheitserscheinungen, bestehend in aufgetriebenem Leib, Rigidität der Bauchmuskeln, mangelnder Fresslust,

steifem Gang; als im Laufe des 13. September diese Erscheinungen zunahmen, wurde eine Injection von 50 ccm Serum gemacht; danach stieg am 13. Abends die Temperatur auf 40,5°. Am 14. waren die Krankheitserscheinungen noch erkennbar, aber in geringerem Grade vorhanden; Temperatur 40,2°; vom 15. bis zum 18. schwanden nach und nach alle Krankheitserscheinungen. Die Temperatur hielt sich zwischen 40,2° bis 40,4°; vom 19. ab war das Allgemeinbefinden und die Temperatur (39,5) normal.

Fast genau der gleiche Verlauf liess sich bei einem dritten Schaf beobachten, welches ebenso inficirt und behandelt war, wie das eben beschriebene.

Bei einem vierten Schaf handelt es sich nicht sowohl um eine Heilwirkung, als vielmehr um eine immunisirende Wirkung des Serums.

Dieses Thier, 50 kg schwer, erhielt 20 ccm von der Chloroform-Tetanuscultur am 10. September, also ca. das 20fache der tödtlichen Minimaldosis. Da dasselbe vorher schon bis zu einem hohen Grade der Diphtherie-Immunität gebracht und ausserdem auch milzbrandimmun gemacht war, sollte es ganz sicher gerettet werden; es erhielt daher mehr von dem Serum nach der Tetanusinfection eingespritzt, als voraussichtlich zur Immunisirung nothwendig war, nämlich auch 50 ccm, wie die anderen Schafe. Es hat zu keiner Zeit irgend welche Krankheitserscheinungen gezeigt, trotz der so starken Infection.

Nachdem durch diese Vorversuche insbesondere an dem zweiten und dritten Schaf, das Urtheil gewonnen war, dass unser Serum zur Heilung des *beginnenden* Tetanus der Schafe schon genüge, konnten wir uns nunmehr auch an die viel wichtigere Aufgabe heranwagen, die Heilung eines tetanuskranken Pferdes zu versuchen.

Aus den Resultaten der bei Schafen gemachten Beobachtungen glaubten wir schliessen zu können, dass man mit soviel Serum bei beginnendem Tetanus auskommen kann, als dem 800. bis 1000. Theil des Körpergewichts entspricht. Nun wiegt ein starkes Pferd ca. 400 bis 500 kg, und wir mussten daher darauf rechnen, dass wir ca. 500 bis 800 ccm Serum verbrauchen würden.

Soviel *Serum* hatten wir nun freilich nicht zur Verfügung; aber von der letzten Blutentnahme her, hatten wir aus dem durch ein Gazetuch durchgepressten Blutkuchen ca. 700 ccm *flüssiges Blut,* welches wir bei solch einem Versuch am Pferde sehr gut verwenden konnten.

Unter diesen Umständen musste es uns erwünscht sein, ein tetanuskrankes Pferd zu bekommen, und da jetzt, wo wir gerade genügend wirksames Heilmaterial hatten, die Gelegenheit zur Behandlung eines *spontan* erkrankten Pferdes sich nicht darbot, so waren wir sehr erfreut, auf andere Weise zu unserem Heilversuch zu kommen.

Wir immunisiren jetzt seit einigen Wochen zwei

Pferde. Während wir bei so kostspieligem Thiermaterial unter gewöhnlichen Umständen selbstverständlich den Immunisirungsprocess so vorsichtig zu leiten suchen, dass wir keine Verluste dabei haben, gingen wir nunmehr sehr viel energischer vor. Schadete die schnellere Gangart in der Immunisirung den Thieren nichts, dann kamen wir schneller zu dem Ziel, wieder neue hochimmune Pferde zu haben, wurde aber dabei ein Thier tetanisch, dann konnten wir eben unser Blut mit Vortheil verwerthen.

So haben wir denn, nachdem erst am 22. August mit der Immunisirung eines unserer Pferde (No. 6, brauner Wallach) begonnen war, demselben schon am 16. September 2 ccm der Chloroform-Tetanuscultur eingespritzt, welche bei den oben citirten vier Schafen zur Verwendung kam.*)

Am 19. September zeigte das Pferd deutliche Tetanuserscheinungen, die im Laufe des Tages sich zu folgendem Krankheitsbild steigerten.

Das Pferd steht mit emporgehobenem Schweif, breitbeinig da; die Schenkelmuskeln treten auffallend stark als harte Wülste hervor; die Intercostalräume sind eingezogen.

*) Das andere Pferd No. 7 „Schimmelstute“ hat am gleichen Tage 2,5 cm³ und am 19. September noch 4 ccm derselben Chloroformcultur bekommen, ohne zu erkranken.

Dieses Pferd, welches zusammen mit No. 6 am 22. August in Behandlung genommen war, zeigte am 24. August einige Symptome, die uns eine Serumbehandlung wünschenswerth erscheinen liessen. Wir gaben ihm 50 ccm Serum subcutan, und dieser Seruminjection ist es zuzuschreiben, dass es trotz stärkerer Infectionen nicht tetanisch wurde.

Das Maul lässt sich schwerer als in normalem Zustande öffnen; deutliche Kieferklemme besteht jedoch nicht.

Beim Emporheben des Kopfes bedeckt die Nickhaut mehr als die Hälfte des Bulbus (beiderseits), während bei nicht tetanischen Pferden die Nickhaut im Augenwinkel auch bei hochgehobenem Kopf liegen bleibt. Dieses Verhalten der Nickhaut ist uns bei allen tetanischen Pferden das werthvollste Tetanussymptom gewesen; es tritt am frühzeitigsten auf und bleibt, solange noch andere tetanische Symptome vorhanden sind, bestehen; dabei ist die grössere oder geringe Excursion, welche die Nickhaut beim Hochheben des Kopfes macht, und die grössere oder geringere Neigung derselben, in der über den Bulbus vorgeschobenen Stellung stehen zu bleiben, ein vorzüglicher Gradmesser für die Intensität der Krankheit.

Beim Anheben des Kopfes, besonders aber bei Seitwärtsbewegungen desselben leistet die Halsmuskulatur einen deutlich erkennbaren Widerstand, der bei spontanen Bewegungen des Halses, in der Schwerfälligkeit derselben, noch deutlicher zum Ausdruck kommt.

In auffallender Weise treten die Bewegungsstörungen auch an anderen Muskelgruppen zu Tage, wenn das Pferd herumgeführt wird. Beim Gradeausgehen ist das am meisten der Fall bei der Muskulatur der hinteren Extremitäten; die Rigidität der

Schenkel- und Beinmuskulatur hat da einen eigenthümlich breitbeinigen und schleppenden Gang zur Folge. Beim Wenden auf kleinem Raum dagegen ist es die Rigidität der Rumpfmuskulatur, welche am meisten hervortritt, und die es bewirkt, dass die Wirbelsäule steif und grade wie ein Stock gehalten wird, während sie bei ebensolcher Bewegung gesunder Pferde eine starke Concavität nach dem Punkte hin macht, um welchen die Wendung ausgeführt wird.

Beim Gradeausführen und beim Wenden des Pferdes steht der Schweif noch weiter ab, als beim Ruhigstehen. Nächst dem Verhalten der Nickhaut kann das durch Muskelcontractur entstehende Abstehen des Pferdeschweifs als das frühest auftretende Tetanussymptom gelten.

Die Körpertemperatur zeigte keine Abweichung von dem Verhalten, welches in Bezug auf dieselbe bei regelmässig täglich zweimaligen Messungen wochenlang vorher beobachtet war. Seit dem 1. September war sie nie *unter* 37,0° pCt. und nie *über* 37,8° gewesen; am 16. September, also am Tage der Injection von 2 ccm Tetanuscultur, betrug die Morgentemperatur 37,6°, die Abendtemperatur 37,7°; am 17. September Morgens 37,8°, Abends 37,2°; am 18. September Morgens 37,6°, Abends 37,2°; am 19. September Morgens 37,2°.

Das gesammte Krankheitsbild war genau das gleiche, wie wir es bei anderen tetanischen Pferden

beobachteten, bei denen der Tetanus tödtlich endete, und wie wir es auch bei einem Pferde »*Fliegenschimmelstute*« gesehen haben, das am 31. Juli cr. erkrankte und am 1. August getödtet wurde, nachdem die Prognose absolut schlecht geworden war.

Die Schnelligkeit, mit welcher sich im vorliegenden Falle (bei unserem braunen Wallach) die Tetanussymptome entwickelt hatten, liessen nach den bis dahin gesammelten Erfahrungen gar keinen Zweifel daran, dass auch hier das tödtliche Ende in wenigen Tagen zu erwarten war.

Wenn nun unter der Behandlung mit irgend einer Medication der Tetanustod nicht eintrat, so konnte mit aller Sicherheit geschlossen werden, dass diese Medication eine lebensrettende Wirkung zu Stande gebracht hatte.

Das ist aber durch die Blutbehandlung, welche wir am 19. September Mittags einleiteten, geleistet worden.

Die Blutinjectionen wurden ausgeführt mittelst eines Infusionsapparats, wie er im Institut für Infectionskrankheiten für subcutane Flüssigkeitsinfusionen bei cholerakranken Menschen zusammengestellt ist; mit Hilfe von einer unten in ein offenes Rohr endigenden Ballonflasche, einem T Rohr, dessen horizontales Stück an beiden Enden umgebogen ist, so dass es nebenstehende Gestalt hat , und ein Paar Gummischläuchen kann man in wenig Minuten sich selber einen solchen Apparat construiren. *Ein* Gummi-

schlauch verbindet die Ballonflasche mit dem vertikalen Stück des T-Rohrs, zwei Gummischläuche werden an die umgebogenen Enden des horizontalen Stücks befestigt und andrerseits mit zwei starken Canülen in Verbindung gebracht; damit ist der Apparat fertig.

Bringt man nun die Canülen unter die Haut des Pferdes, nachdem vorher die Flasche, Schläuche und Canülen mit Blut gefüllt sind und der eine Schlauch unterhalb der Flasche dann mit einer Klemmpincette abgesperrt ist, hebt die Flasche hoch und öffnet die Klemme, so kann man in kurzer Zeit mehrere 100 ccm injiciren. Man kann sich kaum etwas Einfacheres für die subcutane Injection grösserer Flüssigkeitsmengen denken.

In dieser Weise haben wir am 19. September 400 ccm Blut, am 20. September 300 ccm Blut und am 21. September noch 300 ccm Serum eingespritzt.

Bis zum 21. September war im Wesentlichen nur ein Stillstand des Krankheitsprocesses zu registriren; vom 21. ab aber gingen die Krankheitserscheinungen alle so schnell zurück, dass schon am 27. September Herr Prof. Schütz das Pferd für ganz gesund erklären konnte.

Für uns ist damit endgiltig die Heilbarkeit des Tetanus der Pferde mit Hilfe unseres Tetanusheilmittels erwiesen; zunächst allerdings nur, wenn die Behandlung alsbald nach sichergestellter Diagnose

vorgenommen wird, und wenn ca. 1000 ccm Blut resp. Blutserum subcutan injicirt werden.

Wie im Uebrigen bei dieser specifischen Therapie das kranke Thier gehalten wird, scheint uns ziemlich gleichgiltig zu sein.

Wir haben Ruhe, die gewöhnliche Art der Fütterung und Stehenbleiben im warmen Stall (zusammen mit anderen Pferden) für zweckmässig gehalten, können aber weder auf Grund von physiologischen noch von klinischen Erwägungen viel dagegen sagen, wenn Jemand das tetanuskranke Pferd bewegen, bei Nahrungsverweigerung künstlich füttern und es in einem kühlen oder kalten Raume isolirt stehen lassen wollte.

Nur gegen active medicamentöse Eingriffe anderer Art würden wir energisch remonstriren; insbesondere aber gegen eine etwaige Anwendung von Antipyreticis.

Wir haben alle Veranlassung zu der Behauptung, dass die künstliche Temperaturherabsetzung ein tetanuskrankes Pferd unter ungünstigere Heilungsbedingungen bringt, als es vorher gewesen ist.

Bei der *regelmässig* bei Pferden wenige Stunden vor dem Tetanustode zu beobachtenden Temperatursteigerung, welche rapide zu enormer Höhe sich erhebt und noch nach dem Tode weiter geht, ist es wohl indifferent, was man macht. Bei diesem *praemortalen* Fieber wird man mit Antipyreticis nichts nützen, aber auch kaum etwas schaden können.

Aber das *Reactionsfieber*, welches wir nach nicht sehr starken Tetanusinfectionen ohne gleichzeitiges deutliches Auftreten anderer tetanischer Symptome oft beobachten, betrachten wir als einen so heilsamen Vorgang, dass wir den natürlichen Ab- auf desselben unter keinen Umständen stören.

Bei unserem jetzt geheilten braunen Wallach war die erste Wirkung der heilenden Blutinjection der Eintritt einer Temperatursteigerung. Nachdem, wie erwähnt, vor der Behandlung die Temperatur am 19. September 37,2° gewesen war, stieg sie bis Abends 7 Uhr auf 38,5, war am 20. Morgens 38,3° und ging Abends bis auf 39°, um dann vom 21. ab wieder zu fallen und an den folgenden Tagen zur Norm zurückzukehren.

Wenn wir gleich beim Beginn des Fiebers dasselbe als ein signum boni ominis begrüssten, so hatten wir unseren guten Grund dazu. Es ist nicht ganz leicht, sich darin zurechtzufinden, was beim Tetanus der Pferde aus dem Verhalten der Körpertemperatur zu schliessen ist. So muss man bei allgemeiner Prostration eines tetanuskranken Thieres, wenn vorher die Temperatur immer niedrig gewesen war, das schliessliche Ansteigen derselben als ein ganz trostloses Symptom ansehen. Ist dagegen das Allgemeinbefinden gut und sind die Tetanussymptome noch nicht sehr ausgesprochen, dann ist uns das Vorhandensein höherer Temperatur nach Culturinjectionen ein Zeichen dafür, dass im Organismus immunitätver-

leihende und heilende Substanzen producirt werden, und so ist uns hier die Fieberreaction ein gutes Zeichen. Es ist also die Bedeutung der Temperatursteigerung beim Tetanus im initialen und im prämortalen Stadium desselben eine wesentlich verschiedene.

Alle unsere Pferde, welche an Tetanus eingegangen sind, haben im initialen Stadium kein Fieber gehabt; *von den Pferden, welche immun geworden sind, existirt dagegen keines, welches nicht wenigstens in den ersten Reactionsperioden beträchtliche und länger dauernde Temperaturerhöhung erkennen liess; und das Gleiche gilt im Grossen und Ganzen für die Schafe.*

Wir wollen damit nicht behaupten, dass das Fieber zur Immunisirung absolut nothwendig sei; wir können blos sagen, dass das initiale Reactionsfieber uns ein erwünschtes Zeichen ist, mit Hilfe dessen wir auch ohne mühsame Blutuntersuchungen uns versichert halten dürfen, dass die Bildung antitoxischer Producte im Blute auf gutem Wege ist.

Wenn im Laufe der Immunisirung das Fieber beständig fehlt, dann sind wir immer etwas ängstlich, und wir fürchten dann, dass die aufeinanderfolgenden Culturinfectionen sich in ihrer vergiftenden und krankmachenden Wirkung cumuliren, ohne eine Immunisirung zu Stande zu bringen.

Das Prototyp einer regulären und glatten Immunisirung gegen das Tetanusgift ist uns gegeben

durch die Art und Weise, wie beim Menschen die Tuberculin-Immunität durch allmählich gesteigerte Tuberculininjectionen eintritt. Wie da deutliche und kräftige Fieberreactionen einen fast unfehlbaren Anhalt geben für die Schnelligkeit mit der man in der Steigerung der Dosen vorgehen kann, so ist das genau ebenso beim Tetanus; und unsere ganze Kunst in der Tetanusimmunisirung ist darauf gerichtet, gut abgegrenzte Reactionsperioden zu bekommen.

Ob wir dann dieselben mit unveränderten Culturen, oder mit Jodtrichlorid, Chloroform, Carbolsäure oder sonst irgendwie behandelten Tetanusculturen erreichen, das ist sachlich ganz gleichgiltig.

Ebenso gleichgiltig ist es auch, ob wir die Dosirung zu hoch gegriffen haben und in Folge dessen Tetanus erzeugen mit unveränderten Culturen oder mit irgendwie durch Hitze, Kälte oder Chemikalien in ihrer Wirkung abgeschwächten.

Der Tetanus eines Pferdes sieht in allen diesen Fällen genau gleich aus; so hatte beispielsweise das Pferd (Fliegenschimmelstute), welches wir am 1. August an Tetanus verloren, eine mit 0,25 pCt. Jodtrichlorid behandelte Cultur bekommen.

Die hier summarisch mitgetheilten Versuchsergebnisse, welche sich auf zum Theil sehr langdauernde Beobachtungen an acht Pferden stützen, werden — bei der später erfolgenden ausführlichen

Publication der Versuchsprotocolle durch Herrn Professor Schütz — noch eingehender ausgeführt werden.

Wir wollten nur dasjenige aus den an Pferden gemachten Studien bringen, was auch für die Beurtheilung des Tetanus der Menschen und für die Behandlung tetanuskranker Menschen von Interesse ist.

Gedruckt bei Julius Sittenfeld in Berlin W.